



Università di Pisa

Dipartimento di Farmacia

Scuola di Specializzazione in Farmacia Ospedaliera

Tesi di Specializzazione:

**Analisi del profilo di sicurezza e di efficacia dei farmaci biotecnologici in
pazienti affetti da poliartrite in provincia di Taranto.
Risultati del centro HUB nella Rete Reumatologica Pugliese.**

Relatori

Candidata

Chiar.ma Prof.ssa Maria Cristina Breschi

Dott.ssa Michela Santoro

Dott.ssa Maria Castellana

Correlatori

Dott. Angelo Semeraro

Dott.ssa Giuseppina Mingolla

Anno Accademico 2014/2015

Indice

Riassunto	1
Premessa	2
Introduzione	4
1. Generalità sulle malattie reumatiche trattate con i "farmaci biologici"	9
1.1 Artrite reumatoide	9
1.2 Spondiloartriti	12
1.2.1 Artrite psoriasica	13
1.2.2 Spondilite anchilosante	14
2. I farmaci biologici	17
2.1 Anticorpi monoclonali : proprietà molecolari e biologiche	19
2.1.1 Tumor Necrosis Factor (TNF)	20
2.1.2 Recettori del TNF	20
2.2 Adalimumab (Humira®)	21
2.3 Etanercept (Enbrel®)	22
2.4 Certolizumab pegol (Cimzia®)	25
2.5 Golimumab (Simponi®)	28
2.6 Farmaci biosimilari	30
2.6.1 Infliximab (Remicade®, Inflectra®, Remsima®)	32
2.6.2 Infliximab (Remsima®)	34
2.7 Abatacept (Orencia®)	35
2.8 Rituximab (MabThera®)	38
2.9 Tocilizumab (RoActemra®)	39
2.10 Ustekinumab (Stelara®)	43
Materiali e Metodi	46
1. Analisi di sicurezza	46
2. Analisi statistica	46
Risultati	47
1. Analisi di sicurezza	47
1.1 Inefficacia Primaria	47

1.2. Inefficacia Secondaria	48
1.3. Infezioni	50
1.4. Reazioni allergiche	52
2. Analisi statistica	53
2.1 Efficacia clinica	53
Conclusioni	59
Bibliografia	61

Riassunto

Le malattie reumatiche, come l' Artrite Reumatoide e le Spondiloartriti, sono patologie croniche autoimmuni che vengono trattate inizialmente con farmaci convenzionali (cDMARDs) in monoterapia o in associazione e, solo successivamente ed in caso di fallimento dei primi, con i farmaci biotecnologici.

Non essendoci al momento linee guida su quali farmaci usare in prima linea e per quale tipologia di paziente, il clinico si avvale della propria esperienza e di pochi altri criteri clinici per stabilire la migliore terapia per ogni singolo paziente.

L'obiettivo di questa osservazione è quello di valutare la sicurezza dei farmaci, osservando le cause della eventuale sospensione, e l'efficacia degli stessi, analizzando la persistenza in terapia dei pazienti per ogni farmaco biologico.

I farmaci valutati e prescritti per l'Artrite Reumatoide sono stati Infliximab, Etanercept, Adalimumab, Certolizumab, Golimumab, Rituximab, Tocilizumab, Abatacept; quelli utilizzati dai pazienti con Spondiloartriti sono stati Infliximab, Etanercept, Adalimumab, Certolizumab, Golimumab, Ustekinumab.

I pazienti sono stati reclutati da un centro HUB della Rete Reumatologica Pugliese dal 1° Gennaio 2001 al 31 maggio 2016.

Premessa

Molte malattie reumatiche infiammatorie croniche ad etiopatogenesi autoimmuni, come l'artrite reumatoide, l'artrite psoriasica, la spondiloartrite anchilosante, rappresentano patologie di grande impatto sociale ed economico per il SSN; queste determinano perdita delle capacità lavorative, peggioramento della qualità della vita e la riduzione dell'aspettativa di vita, in media dai 5 ai 10 anni (*Barret et al.*, 2000).

La terapia farmacologica tradizionale per il trattamento di queste patologie è sempre basata su farmaci sintomatici (FANS e corticosteroidi) e su farmaci in grado di modificare il decorso clinico (DMARDs); questi ultimi sono in grado di rallentare l'evoluzione del danno anatomico, migliorare i sintomi, la funzionalità articolare e la qualità di vita della maggior parte dei pazienti (*Atzeni et al.*, 2009).

Recentemente, poi, sono stati introdotti i farmaci biologici e quelli attualmente disponibili in Italia sono: adalimumab, etanercept, certolizumab, golimumab, infliximab (anti TNF alfa), rituximab (anti CD20), abatacept (modulazione linfociti T), tocilizumab (anti-IL6), ustekinumab (anti-IL12/IL23) e anakinra (anti-IL1) (*Bartolini et al.*, 2014).

Gli scopi che si prefigge questa tesi sono i seguenti:

- analizzare l'uso dei farmaci biologici nei pazienti trattati presso l'Unità Operativa di Reumatologia dell'Asl di Taranto nelle malattie reumatiche;
- capire come il clinico, dopo aver individuato la patologia e la gravità, decida quale farmaco somministrare, in base a indici clinimetrici specifici che stabiliscano di iniziare la terapia con un farmaco biologico e valutarne la relativa risposta clinica;
- l'efficacia dei farmaci biologici nelle patologie per i quali sono indicati;

- riportare gli effetti collaterali che questi farmaci possono provocare e le mancate risposte cliniche o le perdite di efficacia nel tempo (mancata risposta primaria e secondaria), che costringono il clinico a dover cambiare terapia.

Introduzione

L' artrite reumatoide (AR), l' artrite psoriasica (APS), la spondiloartrite anchilosante (SA) sono patologie infiammatorie croniche di interesse reumatologico che colpiscono le articolazioni e le strutture anatomiche ad esse collegate; clinicamente sono molto differenti per frequenza e gravità (*Bartolini et al., 2014*), ma si presentano comunque in maniera acuta o subdola, sfociando sempre in una condizione di cronicità e gravità, tanto da esitare in una importante disabilità per il paziente che ne è affetto; se poi queste patologie non sono diagnosticate tempestivamente e trattate adeguatamente, questa limitazione funzionale ed il danno anatomico conseguente, comportano una ridotta qualità ed aspettativa di vita nella maggior parte dei malati (*Bartolini et al., 2014*).

Il trattamento farmacologico di queste affezioni si basa principalmente su due strategie terapeutiche: una strategia con "farmaci convenzionali", un'altra basata sull'uso dei nuovi "farmaci biologici". Generalmente la prima precede la seconda, che viene adottata in caso di insuccesso parziale o tale della prima, molto spesso associata allo schema terapeutico iniziale.

La strategia terapeutica convenzionale comprende farmaci che agiscono sulla sintomatologia e sulla progressione biologica della malattia:

- i glucocorticoidi sono farmaci generalmente usati a basse dosi in fase iniziale di malattia, subito dopo aver effettuato una diagnosi di certezza; agiscono sull'infiammazione articolare e sistemica, ma sono anche in grado di rallentare la progressione della malattia infiammatoria;
- gli analgesici ed i FANS sono prescritti per il trattamento sintomatico del dolore e per ridurre l'entità dell'infiammazione articolare e sistemica, caratteristica comune di tutte queste malattie (*Linee Guida, 2004*);
- metotrexate, sulfasalazina, idrossiclorochina, leflunomide, ciclosporina - i cosiddetti "Disease modifying antirheumatic drugs" (DMARDs) - che sono farmaci in grado di

modificare il decorso della malattia; essi costituiscono, da soli o in associazione tra loro, la cosiddetta "terapia di fondo", che agisce sulle cellule che producono quelle citokine pro-infiammatorie che automantengono l'infiammazione articolare e che innescano l'irreversibile danno articolare (*Boers, 2003*).

Invece la strategia terapeutica che prevede l'uso dei farmaci biotecnologici comprende una serie di farmaci che agiscono direttamente sulle citokine o su meccanismi cellulari di modulazione biologica, che sono gli effettori della risposta infiammatoria ed infine anche sulla progressione biologica della malattia. Questi farmaci vengono usati in caso di fallimento o di impossibilità ad usare la prima strategia terapeutica, in genere associati ai farmaci di fondo tradizionali nella sola artrite reumatoide.

L'era dei farmaci biotecnologici in Reumatologia inizia nel 2000, quando l'EMA autorizza l'impiego dell'infliximab nella cura dell'AR in caso di non responsività al MTX (*De Maddi, 2013*); questi farmaci sono prodotti da tecnologia DNA-ricombinante (*De Maddi, 2013*) e sono attivi sul processo flogistico a livello articolare, agendo con meccanismi d'azione differenti a seconda della classe di farmaco.

L'avvento in terapia dei farmaci biologici ha costituito un vero e proprio punto di svolta per il malato reumatico: infatti il controllo dei sintomi e dell'evoluzione della malattia producono una percezione di salute ed una migliore qualità di vita, con un significativo incremento delle performance lavorative e riduzione del presenteismo.

A dimostrazione dell'efficacia di questi farmaci, nel 2011 sono stati presentati i risultati dello studio osservazionale multicentrico RAPSODIA, il primo condotto in Italia sulla qualità di vita e le esigenze dei pazienti affetti da AR, APS e SA, che ha confermato quanto questi farmaci possano migliorare l'outcome di malattia, determinando di conseguenza anche un marcato miglioramento delle aspettative e della qualità della vita nei pazienti reumatici affetti da queste patologie croniche (*De Maddi, 2013*).

Dal punto di vista prettamente clinico, la Lega Europea Contro i Reumatismi (EULAR) ha rilasciato raccomandazioni per la gestione dell'AR, secondo le quali il trattamento con DMARDs dovrebbe essere iniziato al momento della diagnosi, allo scopo di raggiungere la remissione o la bassa attività di malattia in ogni paziente (*Fantini et al., 2015*).

Come trattamento in prima linea, l'EULAR raccomanda il metotressato (MTX) o la terapia di combinazione con MTX e un altro DMARDs; infatti l'uso dei DMARDs in prima linea, piuttosto che il farmaco biologico dall'inizio, evita il sovra-trattamento dei pazienti con AR, in considerazione che già il solo farmaco di fondo, in pazienti in fase molto precoce di malattia, può determinare, nel 30% dei casi, una remissione clinica (*Fantini et al., 2015*).

Ma nei pazienti che non rispondono ad uno o più DMARDs entro i primi 6 mesi di trattamento, oppure quando i fattori prognostici sono negativi (elevato numero di articolazioni dolenti o tumefatte, presenza di autoanticorpi antiCCP e/o fattore reumatoide ad alto titolo, presenza di erosioni già al basale, persistenza di elevazione degli indici di flogosi), dovrebbe essere somministrato il biologico insieme al MTX (*Fantini et al., 2015*).

E' altresì raccomandato che i pazienti che non hanno risposto a un primo farmaco biologico (ad esempio un TNF- inibitore - iTNF), possono cambiare i-TNF ("switch"), oppure passare ad un biologico con un diverso meccanismo d'azione ("swap").

Sulla base di queste linee guida AIFA ha approvato, sempre nell'artrite reumatoide, in prima linea i DMARDs e in seconda linea i biologici, con l'eccezione dei casi in cui l'uso del DMARDs sia controindicato, nel qual caso il "biologico" può essere già prescritto dall'inizio.

Ancora dibattuta e fonte di ricerche è la scelta del "biologico" da usare in prima linea, poiché ancora non abbiamo criteri scientifici o evidenze cliniche di una maggiore efficacia dell'uno rispetto ad un altro farmaco. E' indubbio che una sfida da vincere nel prossimo futuro sia quella dell'individuazione di criteri clinici, di biomarkers di malattia, di elementi di farmacogenetica che possano orientare le scelte del clinico verso il miglior farmaco da prescrivere in quel dato paziente, alla ricerca di una terapia quanto più personalizzata possibile.

In attesa di queste certezze che ancora si ricercano e considerando che i migliori risultati li possiamo ottenere solo con una diagnosi precoce ed una buona aderenza alla terapia, gli obiettivi da raggiungere sono la ricerca di un farmaco realmente efficace e sicuro, con facile modalità di somministrazione, tale da permettere una completa aderenza al trattamento da parte del paziente.

I farmaci biologici, dispensati ai pazienti tramite Distribuzione Diretta, sono: adalimumab, etanercept, golimumab, certolizumab (inibitori del TNF- α), abatacept a formulazione sottocutanea (modulatore della costimolazione per l'attivazione dei linfociti T), e tocilizumab a formulazione sottocutanea (inibitore del recettore per IL-6); invece i farmaci che si somministrano per via endovenosa in ambito ospedaliero sono: infliximab (inibitore TNF- α) , rituximab (anti CD20), nonché tocilizumab ed abatacept in formulazione endovenosa.

La maggior parte dei farmaci biologici attualmente in commercio agiscono come inibitori delle citochine infiammatorie (TNF- α , IL-1 e IL-6), sostanze prodotte da cellule immunocompetenti dell'organismo a seguito di stimoli antigenici o di interazioni cellulari, le più frequenti tra linfociti e cellule che presentano l'antigene, queste ultime di origine monolitico - macrofagica. Il TNF- α , la IL-1 e la IL-6 sono prodotte in grosse quantità nella membrana sinoviale dei pazienti con artrite reumatoide o con altre patologie infiammatorie croniche, e pertanto questi farmaci biologici sono stati sintetizzati per bloccarne l'attività biologica.

Questi nuovi farmaci biologici, che inibiscono i vari mediatori coinvolti nel processo della malattia (**Fig. 1**) sono stati sintetizzati grazie alle nuove conoscenze in ambito fisiopatologico, che hanno portato ad indirizzare meglio la terapia verso i veri responsabili dei processi flogistici sinoviali.

(Choy, 2012)

Farmaci inibitori anti TNF alfa		
Farmaco	Data approvazione	Descrizione, Meccanismo d'azione
Infliximab	Agosto 1998	Si lega con elevata affinità a sTNF e mTNF
Etanercept	Novembre 1998	Si lega a TNF alfa impedendo l'interazione con il suo recettore
Adalimumab	Dicembre 2002	Si lega con elevata affinità al TNF alfa e impedisce il legame con il suo recettore
Certolizumab	Aprile 2008	Neutralizza selettivamente il sTNF e tmTNF
Golimumab	Aprile 2009	Forma complessi stabili ad elevata affinità sia per la forma solubile, sia per quella transmembrana bioattiva del TNF- α umano, impedendo il legame del TNF- α ai suoi recettori

Farmaci Inibitori di citochine		
Anakinra	Novembre 2001	Neutralizza l'attività di IL-1 alfa e IL-1beta
Tocilizumab	Gennaio 2009	Si lega specificamente a sIL-6R e mIL-6R

Farmaci Inibitori di cellule T e B		
Rituximab	Novembre 1997	Si lega al CD20 provocando deplezione cellule B
Abatacept	Dicembre 2005	Inibisce attivazione cellule T per legame a CD80 e CD86

Figura 1. Farmaci biologici

1. Generalità sulle principali malattie reumatiche trattate con i "farmaci biologici"

1.1 Artrite reumatoide

L'artrite reumatoide (AR), una malattia infiammatoria cronica autoimmune, è una poliartrite cronica con caratteristico interessamento articolare e simmetrico dello scheletro assiale ed appendicolare (**Fig. 2**).

La malattia colpisce le articolazioni, le guaine tendinee e le borse sinoviali, generalmente preferendo lo scheletro appendicolare (piccole articolazioni di mani e piedi, i polsi e le caviglie, le articolazioni scapolo-omerali, i gomiti, le coxofemorali e le ginocchia) e raramente il rachide cervicale, soprattutto interessando l'articolazione atlanto-epistrofea.



Figura 2. Siti coinvolti nell'Artrite Reumatoide

L'etiopatogenesi di questa malattia rimane ancora non nota, ma si presume possa derivare da fattori ambientali, genetici ed infettivi, non ultima una infezione da *Porphydomonas gingivalis*, responsabile della citrullinazione di proteine sieriche e formazione di autoanticorpi (anticorpi antiCCP).

Per l'insorgenza di questa patologia è chiamata in causa anche una predisposizione genetica per la presenza del cosiddetto “epitopo reumatoide”, una sequenza amminoacidica (LLE Q RRAA) dell'antigene di istocompatibilità HLA DRB1.

Attraverso l'HLA, l'antigene viene presentato da cellule dendritiche, macrofagi e sinoviociti ai cloni linfocitari T CD4+ che, se co-stimolati, inducono la produzione di autoanticorpi da parte delle cellule B e di cloni di cellule T autoreattive (**Fig.3**).

Queste inducono la produzione di citochine, molecole di adesione, proteasi, radicali liberi, ossido nitrico, neuropeptidi, che contribuiscono all'infiammazione. Come detto in precedenza, le citochine pro-infiammatorie come IL-1, IL-6 e TNF α giocano un ruolo fondamentale nel processo infiammatorio e distruttivo dell'AR.

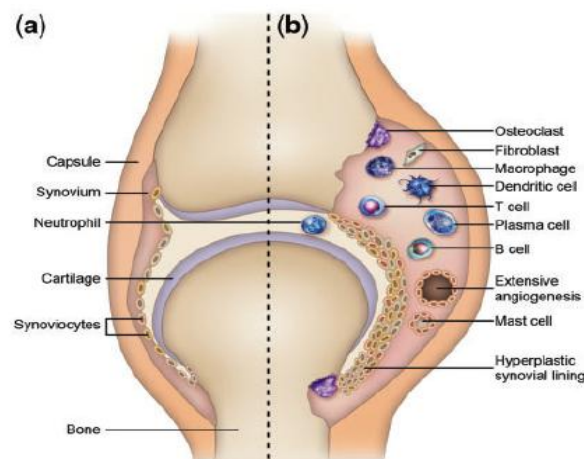


Figura 3
a. Normale e sana articolazione;
b. Articolazione affetta da Artrite Reumatoide

Le manifestazioni cliniche iniziali sono prevalentemente a carico delle articolazioni, che si presentano dolenti, tumefatte, rosse, calde; il dolore e la tumefazione provocano limitazioni nel movimento e l'interessamento articolare si distribuisce in modo bilaterale e simmetrico.

I fattori prognostici di evoluzione dell'AR sono:

- numero elevato di articolazioni colpite,

- la positività del fattore reumatoide nel siero (un autoanticorpo diretto contro le Ig umane di classe G) e degli anti CCP,
- il sesso femminile,
- la presenza dell'epitopo HLA DR4.

La diagnosi viene formulata combinando la presenza dei caratteristici sintomi articolari ed extraarticolari con le indagini di laboratorio; i più utili per supportare la diagnosi sono gli indici di flogosi (VES, PCR, alfa2-globulinemia, fibrinogeno, generalmente significativamente aumentati), la positività degli anticorpi anti-CCP e del fattore reumatoide IgM (autoanticorpo di classe IgM che reagisce con le IgG).

Da non dimenticare il significativo contributo che le indagini strumentali apportano alla corretta diagnosi di artrite reumatoide: l'ecografia, la radiologia convenzionale e la RMN, quest'ultima riservata a casi particolari nelle forme precoci. La prima è molto utile per individuare precocemente le erosioni articolari, caratteristiche di questa forma infiammatoria cronica, per quantificare la presenza di versamento articolare e di flogosi, quest'ultima valutabile attraverso la visualizzazione della ipervascularizzazione della membrana sinoviale con il power-doppler.

La radiografia standard dei segmenti scheletrici interessati riveste ancora il ruolo di indagine gold-standard nella valutazione delle erosioni, della riduzione dello spazio articolare per distruzione della cartilagine articolare e dell'osteoporosi iuxta-articolare, caratteristica perdita di massa ossea dei capi articolari interessati dalla flogosi articolare.

Nelle forme precocissime, per facilitare la diagnosi nei casi dubbi, acquista una indubbia utilità l'esecuzione di una risonanza magnetica dei segmenti interessati, che mostrano la presenza di aree di flogosi periarticolari intraossee, denominate "edema osseo": proprio in queste sedi, in caso di intervento terapeutico ritardato, compariranno poi le caratteristiche erosioni dell'artrite reumatoide.

1.2 Spondiloartriti

Per spondiloartriti (SpA) si intende un gruppo di malattie infiammatorie articolari caratterizzate da una particolare predisposizione genetica, da una frequente e importante aggregazione familiare e da caratteristiche cliniche e strumentali comuni. L'elemento clinico che accomuna tutti i pazienti affetti da queste forme infiammatorie articolari è la presenza di infiammazione delle entesi (strutture anatomiche che collegano tendini, legamenti, fasce e capsule all'osso); all'interessamento pressoché costante delle entesi si possono associare altre manifestazioni cliniche, articolari o sistemiche, che non sono sempre presenti ma che possono comparire nel corso della malattia, in tutte le forme classificate nell'ambito della famiglia delle spondiloartriti:

- dolore lombare da infiammazione delle sacroiliache o dei corpi vertebrali in corrispondenza delle inserzioni del legamento longitudinale anteriore o posteriore e delle articolazioni interapofisarie;
- artrite, con caratteristiche di una mono-oligoartrite asimmetrica oppure di vera poliartrite, a volte simile a quella che si riscontra nell'artrite reumatoide;
- interessamento oculare sottoforma di uveiti anteriori, cheratocongiuntiviti, episcleriti;
- infiammazione intestinale in corso di malattie infiammatorie croniche intestinali come rettocolite o morbo di Crohn, anche a volte solo microscopica e valutabile esclusivamente con un esame biotico in corso di colonscopia;
- manifestazioni cutanee, la più frequente delle quali è la psoriasi.

In base alla sede di estrinsecazione clinica, le spondiloartriti possono essere classificate in assiali o periferiche. Il paziente viene classificato come affetto da una spondiloartrite assiale se predomina il dolore infiammatorio di colonna, in particolare del tratto lombare, mentre affetto da una forma periferica se prevale l'impegno articolare periferico e/o entesitico.

Nelle forme a prevalenza assiale rientrano maggiormente la spondilite anchilosante e la spondiloartrite assiale non radiografica; nelle forme a prevalente impegno periferico rientrano

invece l'artrite psoriasica, le artriti reattive, le artriti associate a malattia infiammatoria intestinale e la spondiloartrite indifferenziata.

1.2.1 Artrite psoriasica

L'Artrite Psorica (AP) è una malattia infiammatoria articolare cronica che si associa alla psoriasi cutanea. L'artrite psoriasica colpisce una percentuale variabile dal 6 al 39% di soggetti con psoriasi, in modo indipendente dalla gravità della malattia cutanea. Alcune evidenze suggeriscono che la severità della psoriasi è associata ad un aumento del rischio, ma non ad una aumentata severità dell'artrite. Le lesioni cutanee precedono, in genere di alcuni anni, la forma articolare nell'80% dei casi; in circa il 10-15% dei casi i sintomi articolari e i segni cutanei esordiscono simultaneamente, mentre in un altro 10-15% precedono l'insorgenza della psoriasi contribuendo a rendere più difficile la diagnosi. In alcuni casi di artrite psoriasica la malattia cutanea è molto limitata, a volte solo alle unghie (onicodistrofia, pitting e/o ridging ungueale), oppure è presente solo una predisposizione, caratterizzata dalla presenza di psoriasi nei familiari di primo grado.

Non sono ancora chiaramente definiti i meccanismi attraverso i quali si sviluppa la malattia cutanea e articolare. La patogenesi è complessa e multifattoriale e vi contribuiscono fattori genetici predisponenti ed eventi ambientali. In entrambe le manifestazioni, pelle e articolazioni, alla base c'è una attivazione di cloni linfocitari (linfociti T-helper 17 e T-helper 22) che producono citokine effettrici che favoriscono a loro volta la produzione di citochine, che amplificano la reazione infiammatoria e inducono una eccessiva proliferazione di cheratinociti nella pelle e di cellule infiammatorie e effettrici del metabolismo osseo nella membrana sinoviale.

L'artrite psoriasica è un processo infiammatorio articolare che colpisce varie sedi, anche se qualsiasi articolazioni può risultare interessata.

Si possono riconoscere diverse forme cliniche:

- 1) interessamento prevalente alle articolazioni interfalangee distali delle mani;
- 2) poliartrite simmetrica che interessa mani e piedi in modo molto simile all'artrite reumatoide;

- 3) oligoartrite (ossia meno di 5 articolazioni) asimmetrica;
- 4) interessamento del rachide (spondilite);
- 5) forma che interessa le piccole articolazioni delle mani o dei piedi con importante azione di erosiva, che può condurre ad un accorciamento del dito (forma mutilante). Quest'ultima è fortunatamente la forma meno frequente (*ATMAR*).



Poliartrite psoriasica

1.2.2 Spondilite anchilosante

La Spondilite Anchilosante (SA) è una spondiloartrite caratterizzata da preminente impegno infiammatorio della colonna, in particolare delle sacroiliache, ed è caratterizzata da una evoluzione anchilosante per formazione di sindesmofiti e conseguente ossificazione del ligamento longitudinale della colonna. (**Fig. 4**)

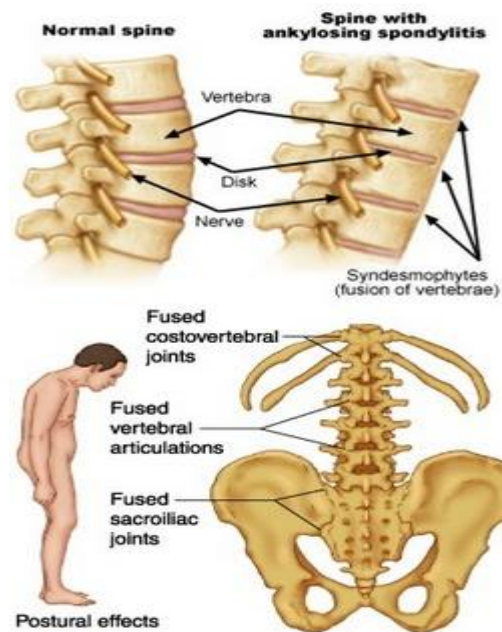


Figura 4. Spondilite Anchilosante

La malattia colpisce in genere i maschi ed è fortemente associata alla positività dell'HLA B27. Negli stadi avanzati l'infiammazione coinvolge anche la colonna dorsale e quella cervicale. L'ossificazione dei legamenti porta lentamente ad una riduzione della mobilità della colonna, ad un incurvamento del dorso (**Fig. 5**), ad una ridotta mobilità del collo, alla perdita della normale postura.

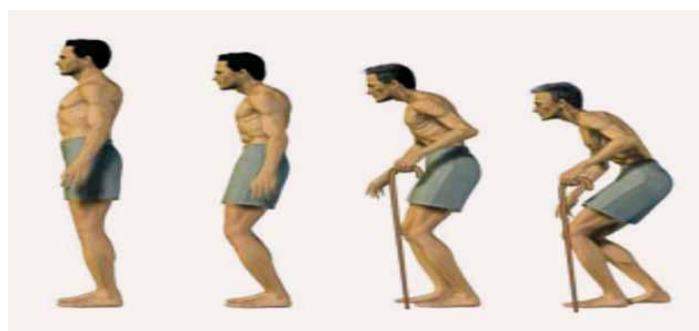


Figura 5. Evoluzione della malattia

Oltre alla lombalgia infiammatoria, una delle principali manifestazioni cliniche è rappresentata dall'entesite, già definita come infiammazione dei punti di congiunzione dei tendini, dei legamenti, delle fasce e delle capsule all'osso).

Le entesi sono presenti in ogni punto nel quale ci siano queste strutture anatomiche, ma le sedi più frequentemente interessate sono il tendine di Achille all'inserzione calcaneale, la fascia plantare all'inserzione al calcagno, le inserzioni dei tendini della cuffia dei rotatori, le entesi rotulee e gli epicondili.

Altre sedi di possibile dolore entesitico sono la parete toracica, per interessamento delle articolazioni sterno-claveari, e le inserzioni alle ossa del bacino (cresta iliaca e branche ischio-pubiche). Il paziente con spondilite può anche presentare vere artriti, in genere localizzate alle grosse articolazioni degli arti inferiori.

Anche in questa forma si può manifestare interessamento sistemico (uveiti, psoriasi, malattia infiammatoria intestinale). Altre manifestazioni, per fortuna più rare, sono quelle cardiache con possibili aritmie, blocchi di conduzione, infiammazione dell'aorta e insufficienza aortica, le manifestazioni polmonari (fibrosi apicale) e, ancor più raramente, si può riscontrare interessamento renale con insufficienza d'organo per glomerulonefrite ad IgA.

Caratteristica pressoché costante a tutte le forme di spondiloartrite sieronegativa è la presenza di sintomi generali come stanchezza, febbre (in fase acuta), inappetenza, calo di peso (*ATMAR*).

Il laboratorio non fornisce un particolare aiuto alla diagnosi di queste forme, in quanto solo la PCR e la VES possono risultare elevate, anche se sono tutt'altro che infrequenti forme clinicamente molto infiammate, senza evidenza di incremento degli indici di flogosi.

La stessa PCR è utilizzata per valutare l'attività di malattia ed un suo persistente aumento rappresenta un fattore prognostico sfavorevole, benché possa essere anche indice di forme cliniche che rispondono particolarmente bene alla terapia farmacologica.

La ricerca degli autoanticorpi (FR, ANA, ENA, anti CCP) è classicamente negativa.

L'HLA B27 è marcatore genetico positivo nel 90% dei casi dei pazienti con spondilite anchilosante ed è un marcatore genetico di predisposizione all'interessamento assiale anche nei pazienti affetti da altre forme di spondiloartrite e quindi la sua presenza correla con l'impegno della colonna e dell'occhio.

2. I farmaci biologici

I farmaci biologici sono molecole proteiche con proprietà biologiche (**Fig. 6**), ottenute in laboratorio attraverso ingegneria molecolare; sono rappresentati sia dagli anticorpi monoclonali sia dai recettori solubili delle citochine (*Shanahan et al., 2003*). Essi hanno una notevole capacità di ridurre i sintomi e i segni della malattia, nonché di arrestare la progressione della malattia stessa (*Ariza et al., 2007*).

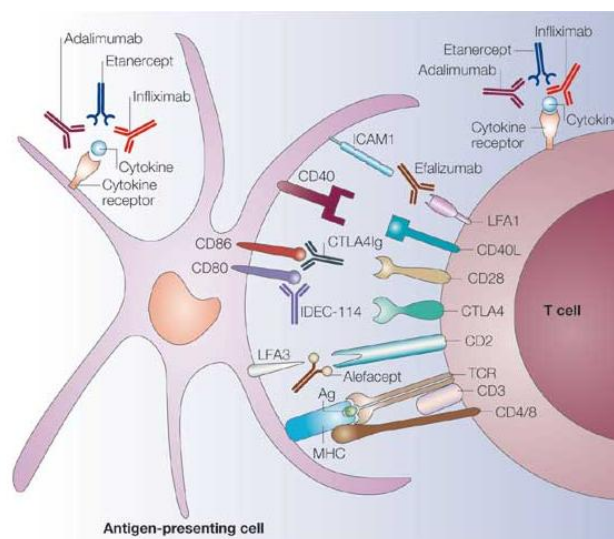
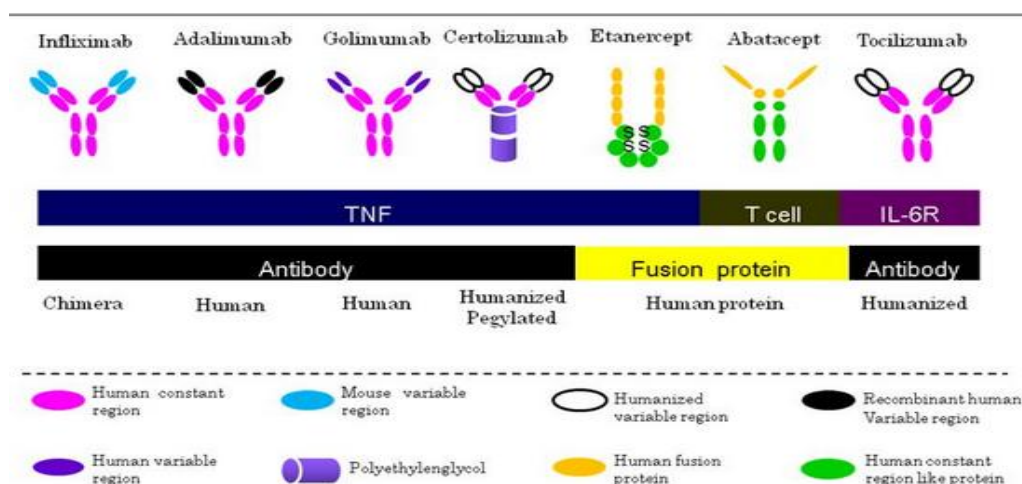


Figura 6. Farmaci biologici

Con l'introduzione dei nuovi farmaci biologici si è offerta la possibilità di sintetizzare e produrre anticorpi e recettori in grado di mimare la normale funzione delle proteine naturali

antiinfiammatorie o di inibire selettivamente la funzione di quelle pro-infiammatorie o espresse da particolari stipiti cellulari coinvolti nella patogenesi della malattia. **(Tabella 2)**

Tuttavia, come per tutti i farmaci attualmente in commercio, sono descritti anche possibili eventi avversi attesi, tra i quali reazioni di ipersensibilità, reazioni nel sito di inoculazione o reazioni infusionali; è descritto un possibile incremento del rischio infettivo, per lo più correlato ai farmaci concomitantemente assunti dal paziente (maggiormente imputati gli steroidi ed i DMARDs); segnalati alcuni casi di reazioni autoimmuni (lupus-like syndrome). Come ogni proteina che viene somministrata, anche questi farmaci possono provocare la formazione di anticorpi anti-farmaco: originariamente descritti contro l'infliximab, è possibile la loro formazione contro ogni tipo di anticorpo monoclonale somministrato, se si eccettuano etanercept e certolizumab che, per motivi diversi, mostrano una bassissima incidenza di formazione di anticorpo anti-farmaco. Recenti studi segnalano peraltro lo sviluppo di resistenze in seguito all'impiego prolungato di alcuni farmaci anti-TNF; a quest'ultimo fenomeno si può ovviare o attraverso un incremento del dosaggio somministrato, con conseguente aumento del costo della terapia, oppure con il passaggio ad un altro farmaco, con simile oppure differente meccanismo d'azione (*Finckh et al., 2006; Mancarella et al., 2007*).



Differenze strutturali dei farmaci biologici

<i>Farmaco</i>	<i>Struttura</i>	<i>Meccanismo d'azione</i>	<i>Posologia</i>	<i>Specifici effetti collaterali e rischi</i>
Abatacept	Molecola CTLA4 ricombinante dimerizzata sulla porzione Fc di una IgG	Bloccante della costimolazione delle cellule T	500-1000 mg/mese (endovena)	Reazioni infusionali, infezioni
Adalimumab	Anticorpo anti-TNF alfa; umano	Blocco del TNF	40 mg/2 volte a settimana (sottocute)	Reazioni a livello del sito d'iniezione, infezioni (incluso TBC)
Anakinra	Antagonista ricombinante del recettore dell'IL-1	Blocco del recettore dell'IL-1	100 mg/die (sottocute)	Reazioni a livello del sito d'iniezione, infezioni (incluso TBC)
Etanercept	Recettore ricombinante del TNF (p75) dimerizzato sulla porzione Fc di una IgG1	Blocco del TNF	50 mg/settimana (sottocute)	Reazioni a livello del sito d'iniezione, infezioni (incluso TBC)
Infliximab	Anticorpo anti-TNF alfa; chimero monoclonale	Blocco del TNF	3-10 mg/kg ogni 4-8 settimane (endovena)	Reazioni a livello del sito d'iniezione, infezioni (incluso TBC)
Rituximab	Chimerica monoclonale	Deplezione delle cellule B	1000 mg, 2 infusioni endovena a settimane alterne	Reazioni infusionali, infezioni
Tocilizumab	Anticorpo anti-recettore dell'IL6; umanizzato monoclonale	Blocco del recettore dell'IL-6	8 mg/kg ogni 4 settimane (endovena)	Reazioni infusionali, infezioni, citopenia, ipercolesterolemia

Tabella 2. Caratteristiche dei farmaci biologici

2.1 Anticorpi monoclonali : proprietà molecolari e biologiche

La molecola di un anticorpo è tipicamente costituita da due catene pesanti (H) legate tra loro e due catene leggere (L) unite ciascuna ad una catena pesante. Nell'insieme, l'organizzazione spaziale della molecola anticorpale dà luogo alla formazione di una Y, dove lo stelo prende il nome di regione Fc, e i due rami sono denominati regioni Fab. Le due regioni Fab sono connesse alla regione Fc tramite una struttura intermedia, denominata 'regione cerniera' (*hinge region*). Ciascuna regione Fab contiene due domini variabili (V_L e V_H) e due domini costanti (C_{H1} e C_L). La regione Fc, glicosilata, è costituita da due domini C_{H2} e due domini C_{H3}. Ciascuno di questi domini ha proprietà biologiche diverse. In particolare, i domini V_H-V_L sono in grado di riconoscere e legare in maniera specifica l'antigene; i domini C_{H1}-C_{H2}-C_{H3} sono coinvolti nei processi di citotossicità anticorpo-dipendente (*antibody-dependent cellular cytotoxicity*, ADCC); i domini C_{H2}-C_{H3} sono necessari per i processi di citotossicità legati all'attivazione del complemento da parte del complesso antigene-anticorpo (*complement-dependent cytotoxicity*, CDC). Grazie a questa struttura tridimensionale, un singolo anticorpo può legare due molecole dello stesso antigene simultaneamente tramite le due regioni Fab (legame bivalente) (Woof *et al.*, 2004).

2.1.1 Tumor Necrosis Factor (TNF)

Il TNF può essere prodotto da una notevole varietà di cellule sia di natura immunitaria che non-immunitaria, quali macrofagi, linfociti T, mastociti, granulociti, cellule NK (*natural-killer*), fibroblasti, neuroni, cheratinociti e cellule muscolari lisce (*Tracey et al., 2008; Mewar & Wilson, 2010*). Il TNF è una molecola proteica costituita da tre subunità polipeptidiche identiche (omotrimero). Dopo la biosintesi, le singole subunità (monomeri) vengono esposte sulla superficie della membrana cellulare dove si assemblano a costituire la forma omo-trimerica, la quale può mantenere questa localizzazione (tmTNF, *trans-membrane TNF*) oppure può essere clivata ad opera dell'enzima TACE (*TNF- α converting enzyme*) e liberata negli spazi extracellulari e nel circolo ematico, dove si trova come forma trimerica solubile (sTNF). Sia tmTNF che sTNF sono biologicamente attivi, tuttavia è importante sottolineare che le quantità relative di tmTNF o sTNF presenti nell'organismo possono variare sensibilmente in rapporto al tipo di patologia, alle concentrazioni di TACE in forma attiva ed alle concentrazioni di fattori inibitori endogeni di TACE (per es., l'inibitore tissutale della metalloproteinasi-3).

2.1.2 Recettori del TNF

Il TNF svolge le proprie azioni biologiche tramite interazione con due popolazioni di recettori specifici denominati TNF-R1 (p55, CD120a) e TNF-R2 (p75, CD120b). Entrambi questi tipi di recettori sono glicoproteine omotrimeriche, ovvero costituite da tre subunità polipeptidiche, localizzate sulla superficie della membrana cellulare ed in grado di interagire sia con TNF. In particolare, TNF-R1 è generalmente espresso in maniera costitutiva, si può trovare localizzato virtualmente in qualunque tipo di cellula, ad eccezione degli eritrociti, può legarsi con elevata affinità a sTNF e tmTNF, ma mostra un'affinità preferenziale di legame per sTNF. In linea con questo concetto, i risultati di vari studi in vitro mostrano che la maggior parte delle azioni biologiche dell'sTNF è mediata dal recettore TNF-R1 (*Ksontini et al., 1998*). D'altra parte, TNF-R2

è generalmente espresso in maniera inducibile (cioè in risposta a specifici stimoli biologici), si trova localizzato soprattutto sulle cellule endoteliali ed emopoietiche, può legare con elevata affinità sia sTNF che tmTNF, ma mostra affinità di legame preferenziale per tmTNF (*Grell et al., 1995*), e si ritiene che tmTNF svolga la maggior parte delle proprie azioni pro-infiammatorie per mezzo del recettore TNF-R2 (*Tracey et al., 2008*).

L'interazione molecolare tra tmTNF o sTNF e i rispettivi recettori localizzati sulla membrana delle cellule bersaglio determina l'attivazione di tali recettori. Questi, una volta stimolati, inducono l'attivazione di meccanismi di trasduzione (*signaling*) i quali, modulando sistemi molecolari intracellulari complessi, promuovono l'induzione di risposte biologiche rilevanti per il controllo della proliferazione, differenziamento e morte cellulare, nonché dell'oncogenesi, dell'immunità, dell'infiammazione e dello stress.

2.2 Adalimumab (Humira®)

Adalimumab (ADA) è un anticorpo monoclonale umano ricombinante diretto contro il TNF alfa. Si lega selettivamente al TNF e ne neutralizza la funzione biologica bloccando la sua interazione con i recettori del TNF di membrana cellulare, p55 e p75 (*Adalimumab -Humira®- EMEA Scientific, 2004*). (**Fig.7**)

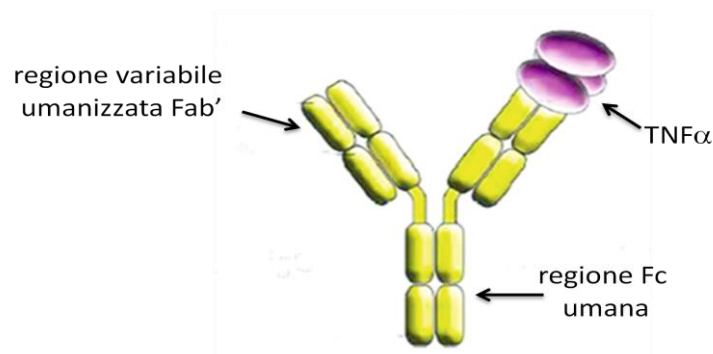


Figura 7. Adalimumab

Adalimumab è indicato per il trattamento dell'AR (da moderata a severa) ed è utilizzato quando la terapia con DMARDs non risulta sufficiente ad ottenere il controllo dell'attività di malattia. Per ottenere la risposta clinica più efficace deve essere somministrato in combinazione con MTX.

La via di somministrazione è quella sottocutanea e il dosaggio raccomandato è di 40 mg ogni 15 giorni. Durante il trattamento con Adalimumab è possibile continuare l'assunzione di glucocorticoidi, salicilati, FANS o analgesici (*Adalimumab -Humira®- EMEA Scientific, 2004*).

Il farmaco risulta indicato anche nell'artrite psoriasica attiva grave, nella psoriasi a placche, nella spondilite anchilosante e nella forma pre-radiografica della spondiloartrite assiale, nell'artrite idiopatica giovanile, nelle spondiloartriti associate alle malattie infiammatorie croniche intestinali.

Proprietà farmacocinetiche: dopo la somministrazione sottocutanea di una singola dose di 40 mg, l'assorbimento e la distribuzione di ADA è lenta, poichè si notano picchi di concentrazione sierica di farmaco dopo 5 giorni dalla somministrazione. La biodisponibilità media assoluta è di circa 64%.

Dopo somministrazioni sottocutanee di ogni 15 giorni, le concentrazioni minime all'equilibrio sono 5 µg/ml (senza terapia concomitante con metotressato) e di 8-9 µg/ml in combinazione con metotressato. Invece, la concentrazione sierica minima all'equilibrio, dopo somministrazioni di dosaggi sottocutanei di 20, 40, 80 mg ogni 7 giorni o 15 giorni, aumenta in maniera dose-dipendente. Le analisi farmacocinetiche, su un campione di 1300 persone, ha evidenziato un apparente aumento della clearance di ADA con l'aumento del peso corporeo (*Humira, INN-Adalimumab - Riassunto delle Caratteristiche del prodotto*)

2.3 Etanercept (Enbrel®)

Etanercept (ETA) è una proteina di fusione costituita da un dimero della porzione extracellulare del recettore p75 per il TNF alfa associato al frammento Fc di una IgG1 umana. La frazione Fc contiene la regione cerniera, la regione CH2 e CH3 ma non la regione CH1 dell'IgG1. (**Figura 8**) (*Gualano et al., 2010*).

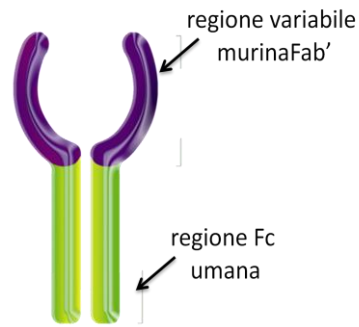


Figura 8. Etanercept

Il meccanismo d'azione dell' ETA consiste in una inibizione competitiva del legame del TNF al recettore superficiale TNF-R1, che previene le risposte cellulari mediate dal TNF rendendo il TNF biologicamente inattivo. L' ETA può anche modulare le risposte biologiche controllate da molecole addizionali a cascata (es. citochine, molecole di adesione o proteinasi) che sono indotte o regolate dal TNF (**Figura 9**).

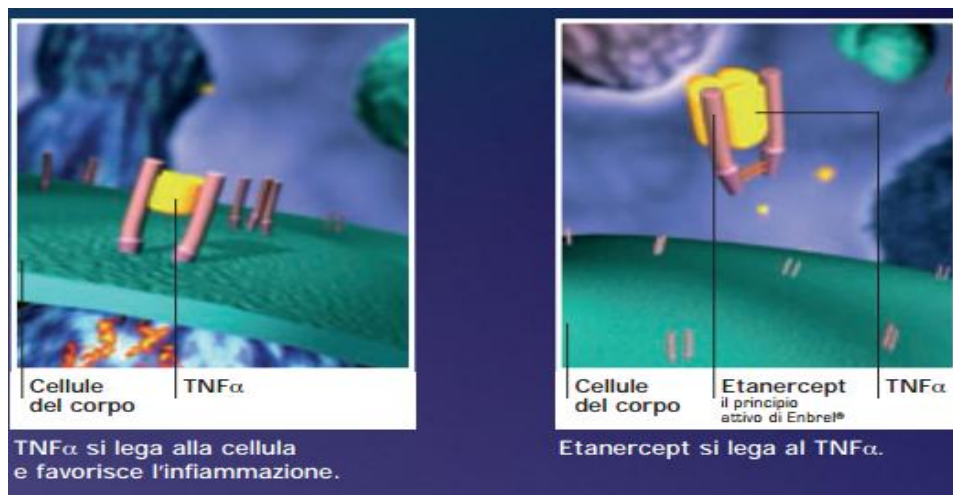


Figura 9. Meccanismo d'azione Etanercept

Il trattamento anti-TNF α con ETA é risultato efficace sia in monoterapia (in caso di intolleranza al metotressato) che in terapia di combinazione con methotrexate (ove il metotressato da solo risulti insufficientemente efficace). Può essere impiegato per il trattamento dell'AR in fase attiva, da

moderata a grave (*Etanercept- Enbrel® - EMEA Scientific Discussion, 2004*), ma può essere utilizzato anche per i pazienti con AR grave, mai trattati in precedenza con metotressato. Altre indicazioni per questo farmaco sono: artrite idiopatica giovanile poliarticolare, artrite psoriasica, spondilite anchilosante grave, psoriasi a placche.

È somministrato per via sottocutanea, con uno schema terapeutico che prevede un'unica somministrazione da 50 mg a settimana o una somministrazione di 25 mg due volte a settimana (*Gualano et al., 2010*). Parametri farmacocinetici – Assorbimento: ETA viene lentamente assorbito dal sito di iniezione sottocutaneo, raggiungendo la massima concentrazione approssimativamente 48 ore dopo una singola dose. La biodisponibilità assoluta è del 76%. Con due dosi settimanali si prevede che le concentrazioni allo steady-state siano approssimativamente due volte maggiori rispetto a quelle osservate dopo dosi singole. Dopo una singola dose sottocutanea di 25 mg di ETA, la concentrazione sierica massima media osservata in volontari sani è stata di $1,65 \pm 0,66 \mu\text{g/ml}$ e l'area sotto la curva è stata di $235 \pm 96,6 \mu\text{g} \cdot \text{ora/ml}$. Nei pazienti con AR trattati, i profili della concentrazione media sierica allo *steady-state* sono stati: Cmax 2.4 mg/l vs 2.6 mg/l; Cmin 1,2 mg/l vs 1.4 mg/l; AUC parziale 297 mgh/l vs 316 mgh/l, rispettivamente per 50 mg 1 volta a settimana (n=21) vs 25 mg due volte a settimana (n=16). In uno studio in aperto, a dose singola, a due trattamenti, in *cross-over* su volontari sani, ETA somministrato come iniezione in dose singola da 50 mg/ml è risultato bioequivalente a due iniezioni simultanee da 25 mg/ml. In un'analisi farmacocinetica di popolazione in pazienti con spondilite anchilosante, le AUCs allo *steady-state* di ETA sono state $466 \mu\text{g} \cdot \text{ora/ml}$ e $474 \mu\text{g} \cdot \text{ora/ml}$, rispettivamente per ETA 50 mg una volta a settimana (N= 154) e 25 mg due volte a settimana (N = 148).

Distribuzione. Per descrivere la curva concentrazione - tempo di ETA è richiesta una curva biesponenziale. Il volume di distribuzione centrale dell' ETA è di 7,6 litri, mentre il volume di distribuzione allo *steady-state* è di 10,4 litri.

Eliminazione. L' ETA viene eliminato lentamente dall'organismo; ha una lunga emivita, di circa 70 ore. La clearance è approssimativamente di 0,066 litri/ora in pazienti affetti da AR, un po' più

bassa del valore di 0,11 litri/ora osservato in volontari sani. Inoltre, la farmacocinetica di ETA in pazienti affetti da artrite reumatoide, spondilite anchilosante e psoriasi a placche è simile (*Enbrel*, INN - *Etanercept* - *Riassunto delle Caratteristiche del prodotto*).

2.4 Certolizumab pegol (Cimzia®)

Certolizumab pegol (CTZ) è un frammento Fab' di anticorpo ricombinante umanizzato diretto contro il Fattore di Necrosi Tumorale alfa ($\text{TNF}\alpha$) espresso in *Escherichia Coli* e coniugato con polietilenglicole (PEG). (**Figura 10**)

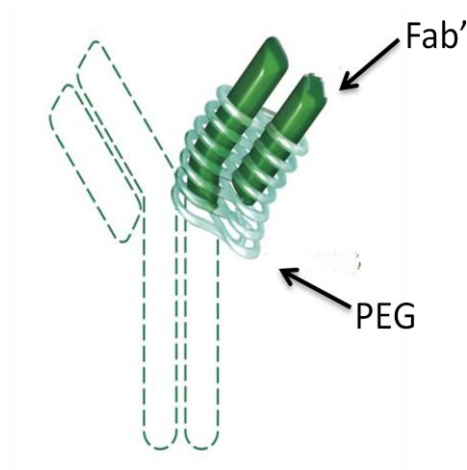


Figura 10. Certolizumab pegol

Anche questo farmaco è stato sviluppato per legarsi al $\text{TNF}\alpha$, per inibirne l'azione infiammatoria. (**Fig. 11**)

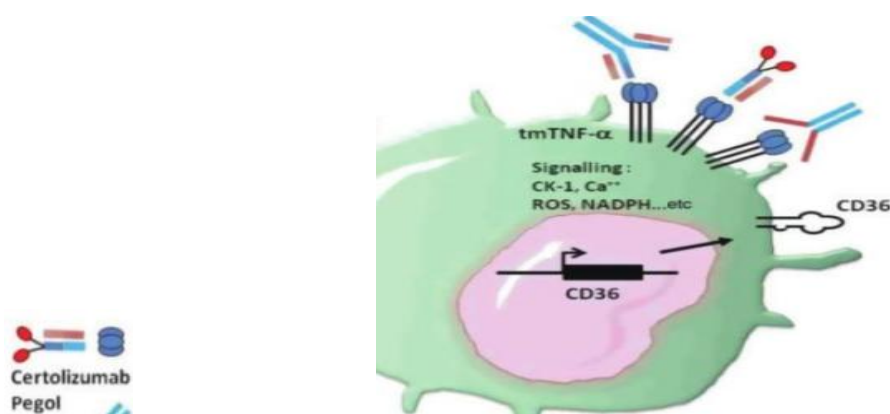


Figura 11. Meccanismo d'azione Certolizumab Pegol

Caratteristica biochimica e farmacologica è la Pegilazione: questa caratteristica riduce la velocità di eliminazione della sostanza dall'organismo, permettendo di somministrare il farmaco meno frequentemente. Inoltre, mancando del frammento Fc, risulta di dimensioni steriche molto contenute, passando la barriera ematoencefalica, e risulta molto meno immunogenico rispetto alle altre molecole monoclonali, garantendo una maggiore stabilità chimica, minore inattivazione da parte degli anticorpi e maggiore velocità d'azione.

Certolizumab è usato negli adulti per trattare le seguenti malattie:

- Artrite Reumatoide attiva da moderata a grave. È usato in associazione a un altro medicinale, metotressato, in assenza di una risposta adeguata ad altre terapie con farmaci denominati antireumatici modificanti la malattia (DMARD). CTZ può anche essere somministrato da solo quando il trattamento con metotressato non è adeguato.
- Spondilite Anchilosante attiva grave, quando non hanno risposto adeguatamente a medicinali denominati farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) o sono intolleranti a tali terapie;
- Spondiloartrite Assiale attiva grave, senza riscontri radiografici di spondilite anchilosante ma con segni oggettivi d'infiammazione, quando i pazienti non hanno risposto adeguatamente ai FANS o sono intolleranti a tali terapie;

- Artrite Psoriasica: È usato in associazione a metotressato quando la malattia non ha risposto in modo adeguato ai DMARD. CTZ può anche essere somministrato da solo quando il trattamento con metotressato non è adeguato.

CTZ viene somministrato mediante iniezione sottocutanea; il trattamento inizia con una dose di 400 mg in due iniezioni, seguita da un'altra dose di 400 mg a distanza di due e quattro settimane. In seguito, nei pazienti con artrite reumatoide e artrite psoriasica, deve essere somministrata una dose di mantenimento di 200 mg con un'iniezione ogni due settimane; quando i pazienti rispondono a questa dose, può essere somministrata una dose alternativa di 400 mg ogni quattro settimane. Ai pazienti affetti da spondiloartrite assiale devono essere somministrati 200 mg ogni due settimane.

Proprietà farmacocinetiche: Assorbimento - In seguito alla somministrazione sottocutanea, il picco della concentrazione plasmatica di CTZ è stato raggiunto fra 54 e 171 ore dopo l'iniezione. La biodisponibilità di CTZ è approssimativamente del 80% (intervallo da 76% a 88%) in seguito a somministrazione sottocutanea, se confrontata con la somministrazione endovenosa.

Distribuzione: Il volume apparente di distribuzione è stato stimato in 8,01 L in un'analisi farmacocinetica di popolazione in pazienti con artrite reumatoide.

Biotrasformazione ed eliminazione: la pegilazione, ovvero il legame covalente di polimeri di PEG ai peptidi, rallenta l'eliminazione di questi prodotti dalla circolazione tramite una varietà di meccanismi, tra cui la diminuzione della clearance renale, la riduzione della proteolisi e la riduzione dell'immunogenicità. CTZ è un frammento Fab' di anticorpo coniugato con PEG al fine di prolungare l'emivita plasmatica terminale di eliminazione del Fab' fino ad un valore comparabile con quello di un anticorpo intero. L'emivita terminale di eliminazione ($t_{1/2}$) è stata di circa 14 giorni per tutti i dosaggi studiati. La clearance in seguito alla somministrazione sottocutanea è stata stimata essere 21,0 ml/h in un'analisi farmacocinetica di popolazione, effettuata in pazienti con artrite reumatoide, con una variabilità interindividuale del 30,8% (CV) e una variabilità tra eventi del 22%. In pazienti con artrite reumatoide che pesano 40 kg e 120 kg, la clearance è rispettivamente del 29% inferiore e del 38% superiore rispetto ad un individuo di 70 kg. Il

frammento Fab' contiene composti proteici ed è prevedibilmente degradato a peptidi ed aminoacidi mediante proteolisi. La componente de-coniugata del PEG è rapidamente eliminata dal plasma ed è escreta a livello renale in misura non nota (*Cimzia, INN-certolizumab pegol- Riassunto delle Caratteristiche del prodotto*).

2.5 Golimumab (Simponi[®])

Golimumab (GOL) ha la caratteristica di essere un anticorpo monoclonale umano appartenente alla classe delle immunoglobuline di tipo G1 (IgG1). Possiede una regione Fc completa e ha la capacità di legare il TNF in maniera bivalente, con formazione di complessi 'antigene-anticorpo' multimerici, dove molecole diverse di TNF possono essere legate dalla stessa molecola di anticorpo monoclonale anti-TNF (*Taylor et al., 2010; Thalayasingam & Isaacs, 2011*). (**Fig. 12**).



Figura 12. Golimumab

GOL è un anticorpo monoclonale umano che forma complessi stabili ad elevata affinità, sia per la forma solubile sia per quella transmembrana bioattiva del TNF- α umano, impedendo il legame del TNF- α ai suoi recettori.

Il legame di GOL al TNF umano ha mostrato di inibire l'espressione sulla superficie cellulare, indotta dal TNF- α , delle molecole di adesione, selettina E, molecola di adesione alle cellule vascolari di tipo 1 (VCAM) e molecola di adesione intracellulare di tipo 1 (ICAM) da parte delle

cellule endoteliali umane. In vitro, anche la secrezione TNF-indotta da interleuchina (IL)-6, IL-8 e fattore stimolante la crescita delle colonie granulocitarie e macrofagiche (GM-CSF) da parte delle cellule endoteliali umane, è stata inibita da GOL. Un miglioramento dei livelli di proteina C-reattiva (PCR) è stato osservato rispetto ai gruppi trattati con placebo e, il trattamento con GOL ha generato riduzioni significative dei livelli sierici rispetto al basale di IL-6, ICAM-1, metallo proteinasi della matrice 3 (MMP) e fattore di crescita vascolare endoteliale (VEGF), rispetto al trattamento di controllo. Inoltre, nei pazienti con AR e SA i livelli di TNF- α si sono abbassati e nei pazienti con AP i livelli di IL-8 sono diminuiti. Queste variazioni sono 16 state osservate nella prima valutazione (settimana 4) dopo la somministrazione iniziale di GOL e sono generalmente durate fino alla settimana 24.

Il GOL è indicato per:

- il trattamento dell'artrite reumatoide in fase attiva di grado da moderato a grave, in pazienti adulti, quando la risposta ai medicinali anti-reumatici che modificano la malattia (DMARD Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drug), incluso MTX, sia stata inadeguata.
- il trattamento dell'artrite reumatoide grave, attiva e progressiva negli adulti non precedentemente trattati con MTX. Simponi, in associazione con MTX, ha dimostrato di ridurre il tasso di progressione del danno articolare misurato tramite raggi X e di migliorare la funzionalità fisica.
- Il trattamento dell' Artrite psoriasica in fase attiva e progressiva, singolarmente o in associazione con MTX. GOL ha dimostrato di ridurre il tasso di progressione del danno articolare periferico, misurato con i raggi X in pazienti con sottotipi di malattia poliarticolare simmetrica e di migliorare la funzionalità fisica.
- il trattamento della spondilite anchilosante grave in fase attiva ed è indicato negli adulti che non hanno risposto in modo adeguato alle terapie convenzionali.

GOL è per uso sottocutaneo con somministrazione di 50 mg una volta al mese.

Proprietà farmacocinetiche: Assorbimento - Dopo un'unica somministrazione per via sottocutanea a soggetti sani o a pazienti con AR, il tempo medio per raggiungere le concentrazioni sieriche massime (Tmax) variava fra 2 e 6 giorni. Un'iniezione sottocutanea da 50 mg in soggetti sani ha prodotto una concentrazione sierica massima (Cmax) media \pm deviazione standard di $3,1 \pm 1,4$ $\mu\text{g/ml}$. Dopo un'unica iniezione sottocutanea da 100 mg, l'assorbimento di GOL era simile nel braccio, nell'addome e nella coscia, con una biodisponibilità media assoluta del 51%. Poiché GOL ha evidenziato parametri farmacocinetici quasi proporzionali alla dose dopo una somministrazione per via sottocutanea, si prevede che la biodisponibilità assoluta di una dose di GOL 50 mg o da 200 mg sia analoga.

Distribuzione - Dopo un'unica somministrazione EV, il volume medio di distribuzione era di 115 ± 19 ml/kg.

Eliminazione - La clearance sistemica di GOL è stata stimata essere di $6,9 \pm 2,0$ ml/die/kg. Il valore dell'emivita terminale è stato stimato essere di circa 12 ± 3 giorni nei soggetti sani e presentava valori analoghi nei pazienti con AR, AP, SA. (*Simponi, INN-golimumab - Riassunto delle Caratteristiche del prodotto*).

2.6 Farmaci Biosimilari

Col termine “Biosimilare” si intendono le versioni “copia” dei farmaci biotecnologici dei quali è scaduto il brevetto. Un biosimilare può avere attività clinica diversa ($>$ o $<$) rispetto all'originator e la tossicità, in particolare l'immunogenicità, può essere diversa.

A causa della loro complessità strutturale e delle caratteristiche peculiari del processo produttivo, le loro copie non possono essere assimilate ai farmaci generici.

Ogni banca di cellule è unica e ogni ceppo produce proteine biotecnologiche simili ma non identiche, cioè isoforme della stessa proteina con diversi gradi di glicosilazione che determinano diversa biodisponibilità, farmacocinetica e possono interagire diversamente con i recettori bersaglio del paziente.

La purificazione è un processo importantissimo, poiché a differenza dei farmaci tradizionali non si possono prevedere le nature dei contaminanti, formulazione e conservazione sono altresì importanti per la stabilità del prodotto finito.

Quindi il concetto di sostituzione in corso di trattamento non è applicabile per la mancata tracciabilità in relazione a possibili eventi gravi.

I limiti per l'utilizzo dei biosimilari possono essere

- il processo produttivo “the process is the product” che è alla base della caratterizzazione del farmaco biologico e, per questo motivo, non ci saranno mai due biologici identici.

Qualsiasi farmaco biologico è caratterizzato da una micro-eterogeneità fra i differenti lotti dello stesso prodotto, a causa della variabilità intrinseca dell'espressione dei sistemi biologici e del processo produttivo. Perciò piccole variazioni nel processo produttivo possono condurre a reazioni immunitarie imprevedibili:

- limiti nell'utilizzo in pazienti non “naive”
- immunogenicità

I Fattori che influenzano l' immunogenicità (correlati al prodotto) possono essere:

- Variazione della sequenza amminoacidica
- Variazioni dello stato di glicosilazione e/o siti glicosilati
- Variazione del clone produttivo
- Sostanze contaminanti e impurità correlate alla lavorazione
- Formulazione
- Manipolazione e conservazione

Variazioni anche minime del processo di produzione e una non corretta manipolazione e conservazione del farmaco possono alterarne il profilo immunogenico.

I Fattori che influenzano l' immunogenicità (relativi all'impiego clinico) possono essere:

- Via di somministrazione: SC > IM > EV
- Dose e durata del trattamento
- Patologie e/o farmaci concomitanti

- Deficienze congenite del paziente
- Fattori non noti

2.6.1 Infliximab (Remicade[®], Inflectra[®], Remsima[®])

L' infliximab (INF) è un anticorpo monoclonale chimerico, composto da strutture polipeptidiche di origine murina (circa 25%) a livello dei domini variabili delle due regioni Fab, deputate al riconoscimento e al legame del TNF, e per la restante parte (domini costanti delle regioni Fab e regione Fc) da strutture polipeptidiche di origine umana (circa 75%) (*Taylor et al., 2010; Thalayasingham et al., 2011*) (**Fig. 13**).

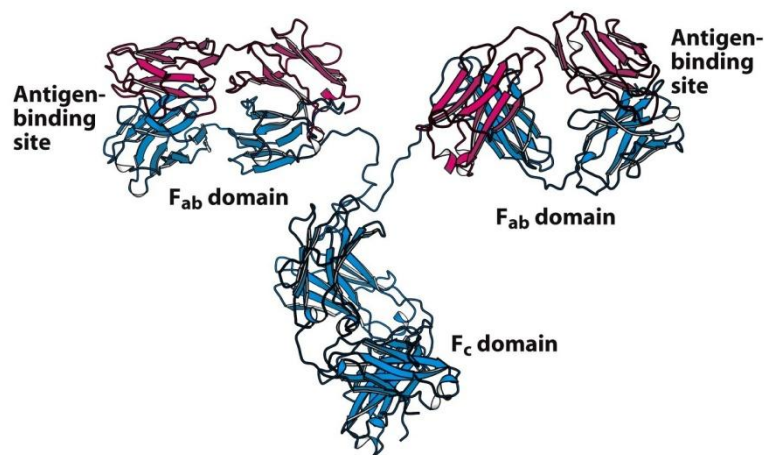


Figura 13. Infliximab

Infliximab si lega con alta affinità sia alla forma solubile che a quella transmembrana del TNF α , ma non alla linfotossina α (TNF β) (**Fig.14**).

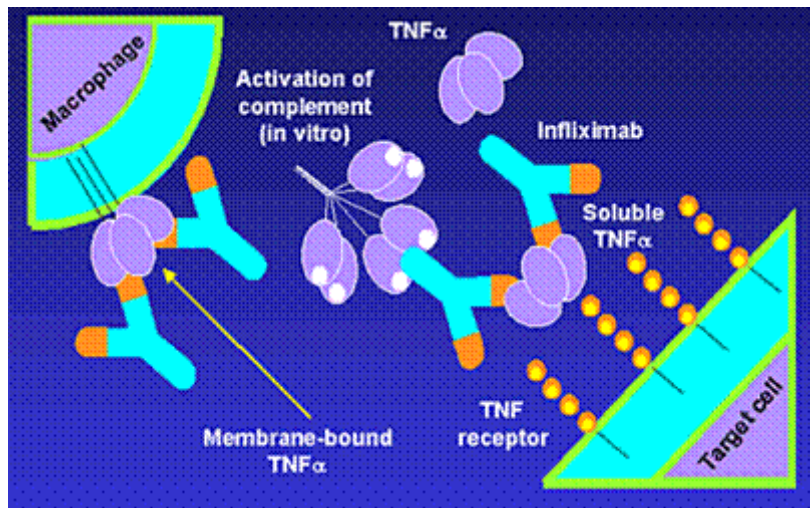


Figura 14. Meccanismo d'azione Infliximab

Proprietà farmacocinetiche: Assorbimento: Infusioni endovenose singole di 1, 3, 5, 10 o 20 mg/kg di INF hanno aumentato sia la concentrazione massima sierica (C_{max}) sia l'area sotto la curva concentrazione-tempo (AUC) in maniera proporzionale alla dose.

Distribuzione: Il volume di distribuzione allo *steady-state* (Vd mediano pari a 3,0- 4,1 litri) risultava indipendente dalla dose somministrata mostrando quindi che INF viene distribuito principalmente nel compartimento vascolare. Non è stata osservata dipendenza delle caratteristiche farmacocinetiche dal tempo.

Eliminazione: La via di eliminazione di INF non è stata caratterizzata; INF non modificato non è stato rinvenuto nelle urine e non sono state osservate differenze maggiori della clearance o del volume di distribuzione correlate all'età o al peso in pazienti affetti da artrite reumatoide.

INF viene somministrato per via endovenosa. Durante il trattamento con questo farmaco, deve essere ottimizzato l'uso di altre terapie concomitanti quali ad esempio corticosteroidi ed immunosoppressori.

Posologia Adulti (≥ 18 anni) :

- Artrite reumatoide: Una infusione endovenosa di 3 mg/kg seguita da infusioni supplementari di 3 mg/kg alle settimane 2 e 6 dalla prima infusione, quindi ogni 8 settimane. INF deve essere somministrato in concomitanza con metotrexato. I dati disponibili suggeriscono che la risposta

clinica viene raggiunta solitamente entro 12 settimane dall'inizio del trattamento; se un paziente ha una risposta inadeguata o perde la risposta dopo questo periodo, potrebbe essere preso in considerazione un aumento graduale del dosaggio di 1,5 mg/kg, fino ad un massimo di 7,5 mg/kg, ogni 8 settimane. In alternativa, si potrebbe prendere in considerazione la somministrazione di 3 mg/kg ogni 4 settimane. Se si raggiunge una risposta adeguata, si devono continuare a trattare i pazienti con il dosaggio o la frequenza scelti. È necessario valutare attentamente se continuare la terapia nei pazienti che non mostrano evidenza di beneficio terapeutico entro le prime 12 settimane di trattamento o dopo l'aggiustamento del dosaggio.

- Spondilite anchilosante: Una infusione endovenosa di 5 mg/kg seguita da infusioni supplementari di 5 mg/kg alle settimane 2 e 6 dalla prima infusione, poi ripetute dopo un tempo che può variare dalle 6 alle 8 settimane. Se un paziente non mostra una risposta clinica EULAR entro 6 settimane (cioè dopo 2 dosi) non dovrebbe ricevere ulteriore trattamento con INF.

- Artrite psoriasica: Una infusione endovenosa di 5 mg/kg seguita da infusioni supplementari di 5 mg/kg alle settimane 2 e 6 dalla prima infusione, poi ripetute ogni 8 settimane.

2.6.2 Infliximab (Remsima®)

Remsima® è un medicinale biosimilare di Remicade® (Infliximab - anticorpo monoclonale chimerico che si lega con alta affinità sia alla forma solubile che a quella trans-membrana del TNF α). I biosimilari, a differenza dei farmaci generici, non devono essere identici all'originator. La complessità intrinseca della molecola e loro derivazione biologica comporta la non possibilità di produrre copie esatte del prodotto di riferimento. I biosimilari devono dimostrare una certa somiglianza con il prodotto di riferimento in termini di qualità, attività biologica, l'efficacia clinica e la sicurezza (*Jha et al.,2015*). Remsima è stata autorizzata nel 2013 da parte dell'Agenzia europea per i medicinali (EMA) per le stesse indicazioni del prodotto di riferimento Remicade (*Jha et al.,2015*). Remsima è supportata da due studi clinici in pazienti con artrite reumatoide

(PLANETRA) (Yoo *et al.*, 2013) e, con AS (PLANETAS) (Park *et al.*, 2013). Planetas era uno studio di fase I randomizzato, in doppio cieco, multicentrico, multinazionale, a gruppi paralleli, progettato per confrontare la farmacocinetica, la sicurezza e l'efficacia di Remsima e Remicade in 250 pazienti con AS (Park *et al.*, 2013). PLANETRA era uno studio di fase III, randomizzato, in doppio cieco, multicentrico, multinazionale, a gruppi paralleli, progettato per confrontare l'efficacia e la sicurezza di Remsima e Remicade in 605 pazienti con artrite reumatoide e la risposta inadeguata alla terapia metotrexato [32]. I profili farmacocinetici di Remsima e Remicade hanno dimostrato equivalenza (Yoo *et al.*, 2013; Park *et al.*, 2013).

I farmaci biologici, compresi gli inibitori del TNF-alfa, sono costosi rispetto a farmaci DMARDs e hanno portato a un aumento dei costi per i sistemi sanitari (Huscher *et al.*, 2015).

L'introduzione di farmaci biosimilari (es. Remsima[®]) potrebbe portare a notevoli risparmi sul costo dei farmaci relativi alle indicazioni autorizzate.

2.7 Abatacept (Orencia[®])

Abatacept (CTLA - 4-Ig) è una proteina di fusione costituita dal dominio extracellulare del CTLA-4 umano (una proteina regolatoria trans-membrana che non è espressa sulla superficie delle cellule T a riposo ma solo dopo la loro attivazione) ed un frammento del dominio Fc delle IgG1 umane (**Fig. 15**).

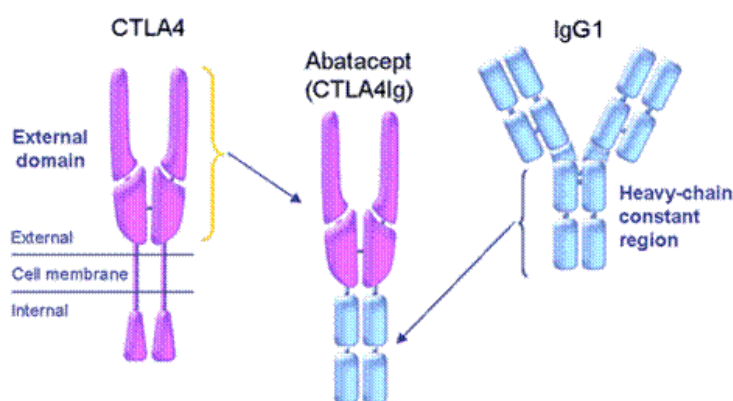


Figura 15. Abatacept

Abatacept agisce come modulatore selettivo della costimolazione dei linfociti T, responsabili della produzione di citochine infiammatorie che sono causa di sinovite ed altre manifestazioni (**Fig. 16**). La piena attivazione delle cellule T richiede due segnali: il primo è il riconoscimento di un antigene da parte di un recettore T cellulare e coinvolge il sistema maggiore di istocompatibilità (MHC), il secondo è un segnale di costimolazione la cui via principale è rappresentata dal legame tra i recettori CD80/CD86 della cellula presentante l'antigene e il recettore CD28 sui linfociti T. Abatacept agisce inibendo selettivamente il segnale di costimolazione attraverso legame specifico al CD80 e CD86 (*Kremer et al., 2006*).

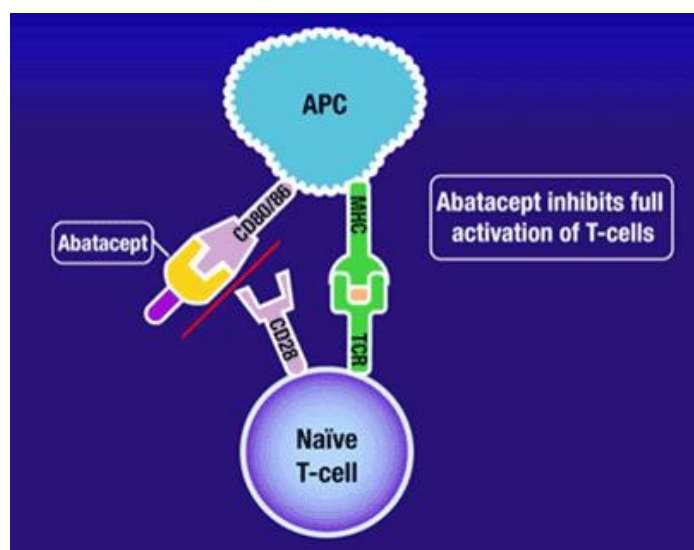


Figura 16. Meccanismo d'azione Abatacept

Abatacept in combinazione con metotrexato è indicato per il trattamento dell'artrite reumatoide attiva da moderata a grave in pazienti adulti che hanno avuto una risposta insufficiente o una intolleranza ad altri farmaci antireumatici modificanti la malattia incluso almeno un inibitore del fattore di necrosi tumorale (TNF). Sono stati dimostrati una inibizione della progressione del danno articolare ed un miglioramento della funzione fisica durante il trattamento di combinazione con abatacept e metotressato (*Kremer et al., 2006*). Può essere somministrato per via endovenosa con dosaggio variabile da 500 a 1000 mg al mese, a seconda del paziente, oppure per via sottocutanea con dosaggio di 125 mg alla settimana (*Gualano et al., 2010*).

Posologia: ORENCIA per via sottocutanea (SC) può essere iniziato con o senza una dose di carico endovenosa (EV). ORENCIA SC deve essere somministrato una volta a settimana al dosaggio di 125 mg per iniezione sottocutanea indipendentemente dal peso (vedere paragrafo 5.1). Se la singola infusione EV viene somministrata per iniziare il trattamento (dose di carico EV prima della somministrazione SC), la prima somministrazione di abatacept 125 mg SC deve avvenire entro un giorno dall'infusione EV, seguita da iniezioni di abatacept 125 mg SC settimanali (per la posologia della dose di carico endovenosa, fare riferimento al paragrafo 4.2 di ORENCIA 250 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione).

Proprietà farmacocinetiche: La stima della media geometrica (intervallo di confidenza al 90%) per la biodisponibilità di abatacept in seguito a somministrazione sottocutanea rispetto alla somministrazione endovenosa è del 78,6% (64,7%, 95,6%). La media (intervallo) per C_{min} e C_{max} osservata allo stato stazionario dopo 85 giorni di trattamento era 32,5 mcg/mL (da 6,6 a 113,8 mcg/mL) e 48,1 mcg/mL (da 9,8 a 132,4 mcg/mL), rispettivamente. Le stime medie della clearance sistemica (0,28 mL/h/kg), il volume di distribuzione (0,11 l/kg), e l'emivita terminale (14,3 giorni) erano comparabili tra la somministrazione sottocutanea ed endovenosa. E' stato condotto un solo studio per determinare l'effetto dell'uso in monoterapia di abatacept sulla immunogenicità in seguito a somministrazione sottocutanea senza una dose di carico per via endovenosa. Quando la dose di carico per via endovenosa non veniva somministrata, una concentrazione minima media di 12,6 mcg/mL era raggiunta dopo 2 settimane di somministrazione. La risposta di efficacia nel tempo in questo studio è apparsa coerente con studi che includevano una dose di carico per via endovenosa, tuttavia l'effetto dell'assenza della dose di carico per via endovenosa sull'insorgenza di efficacia non è stato formalmente studiato. In accordo con i dati relativi alla somministrazione endovenosa, le analisi farmacocinetiche di popolazione per abatacept per via sottocutanea in pazienti con AR hanno rilevato che vi è stata una tendenza verso una clearance più alta di abatacept con l'aumento del peso corporeo. Età e sesso (quando corretti per il peso corporeo) non influenzavano la clearance apparente. L'associazione con metotressato, FANS, corticosteroidi, e

inibitori del TNF non hanno influenzato la clearance apparente di Abatacept (*Orencia, INN-abatacept - Riassunto delle Caratteristiche del prodotto*).

2.8 Rituximab (MabThera[®])

Il Rituximab è un anticorpo monoclonale chimerico ottenuto con tecniche di ingegneria genetica. Esso è costituito da una immunoglobulina glicosilata con le regioni costanti IgG1 di origine umana e con le sequenze della regione variabile della catena leggera e della catena pesante di origine murina (**Fig. 17**) (*Gualano et al., 2010*).

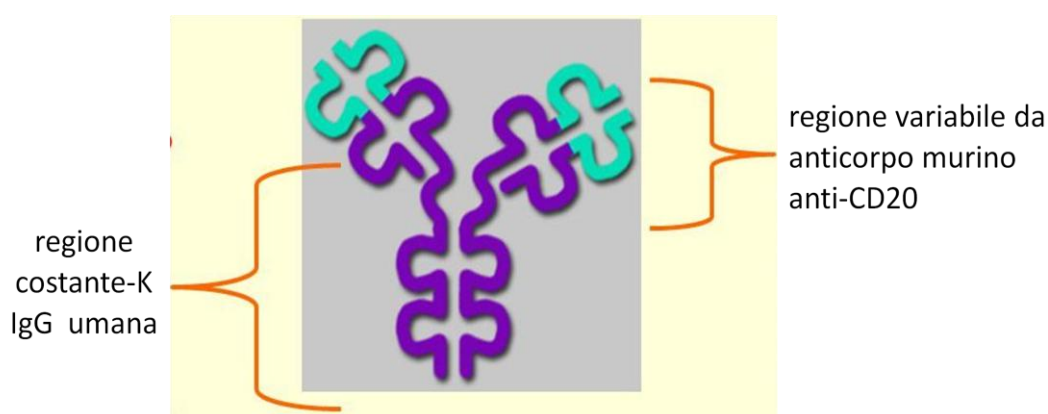


Figura 17. Rituximab

Il rituximab è stato progettato in modo da legarsi all'antigene CD20, che è presente sulla superficie di tutti i linfociti B. Quando aderisce all'antigene si ha come risultato la morte della cellula. (*Gualano et al., 2010*).

I meccanismi possibili della lisi cellulare mediata dall'effettore comprendono la citotossicità complemento-dipendente (CDC) attraverso il legame con il C1q e la citotossicità cellulare anticorpodipendente (ADCC) mediata da uno o più recettori Fcγ sulla superficie di granulociti, macrofagi e cellule NK. È stato anche dimostrato che il legame del rituximab all'antigene CD20 sui linfociti B induce la morte cellulare per apoptosi. (**Fig. 18**) (*Rituximab- Riassunto delle caratteristiche del prodotto*).

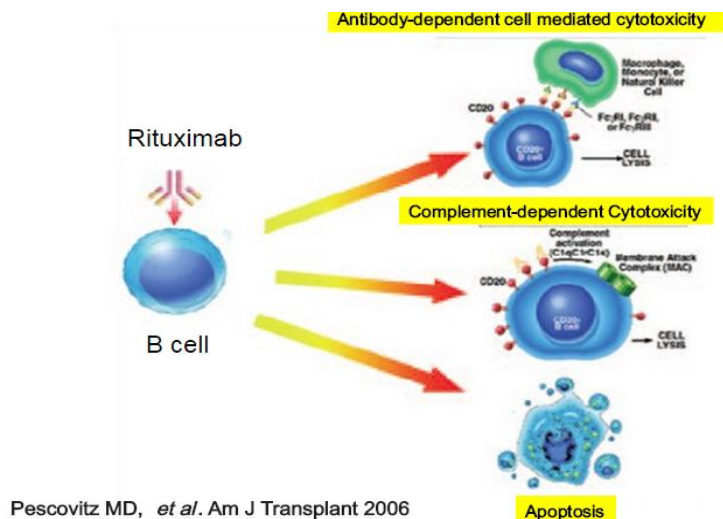


Figura 18. Meccanismo d'azione Rituximab

Un ciclo di cura consiste di due infusioni endovenose da 1000 mg. Il dosaggio raccomandato è, infatti, di 1000 mg per infusione endovenosa, seguito da una seconda infusione di 1000 mg due settimane più tardi (*Gualano et al., 2010*).

Proprietà farmacocinetiche: In seguito a due infusioni endovenose di MabThera alla dose di 1000 mg, a distanza di due settimane, l'emivita terminale media era di 20,8 giorni (intervallo da 8,58 a 35,9 giorni), la clearance sistemica media era di 0,23 l/giorno (intervallo da 0,091 a 0,67 l/die) e il volume di distribuzione medio allo stato stazionario era di 4,6 l (intervallo da 1,7 a 7,51 l). Le analisi farmacocinetiche di popolazione degli stessi dati hanno dato valori medi simili per la clearance e l'emivita sistemiche, di 0,26 l/die e 20,4 giorni, rispettivamente (*Rituximab- Riassunto delle caratteristiche del prodotto*).

2.9 Tocilizumab (RoActemra®)

Tocilizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato inibitore del recettore dell'interleuchina-6. Impedendo all'interleuchina-6 di attaccare i recettori, il tocilizumab riduce l'infiammazione e altri sintomi dell'artrite reumatoide (**Fig. 19**). Dunque è indicato, in associazione con MTX, per il

trattamento dell'AR attiva da moderata a grave in pazienti adulti che non abbiano risposto adeguatamente o siano intolleranti a precedente terapia con uno o più farmaci DMARDs o antagonisti del fattore del TNF. Può essere impiegato anche in monoterapia in caso di intolleranza a MTX o quando sia inappropriato continuare un trattamento con MTX (Gualano *et al.*, 2010).

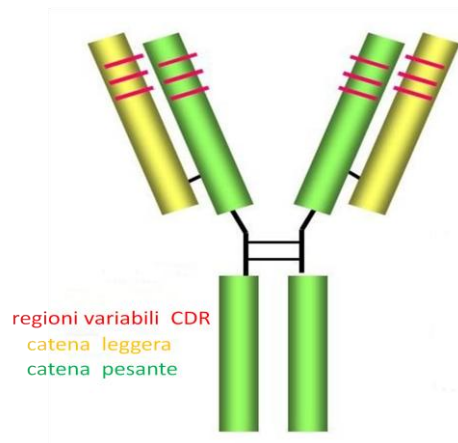


Figura 19. Tocilizumab

Tocilizumab si lega in modo specifico ai recettori di IL-6 sia solubili che di membrana (sIL-6R e mIL-6R). Tocilizumab ha dimostrato di inibire i segnali mediati da sIL-6R e mIL-6R. IL-6 è una citochina proinfiammatoria pleiotropica prodotta da diverse tipologie cellulari, tra cui cellule T e B, monociti e fibroblasti. IL-6 è coinvolta in diversi processi fisiologici, quali l'attivazione delle cellule T, l'induzione della secrezione delle immunoglobuline, l'induzione della sintesi epatica delle proteine di fase acuta e la stimolazione dell'emopoiesi. IL-6 è coinvolta nella patogenesi di malattie, tra cui malattie infiammatorie, osteoporosi e neoplasie (**Fig. 19a**).

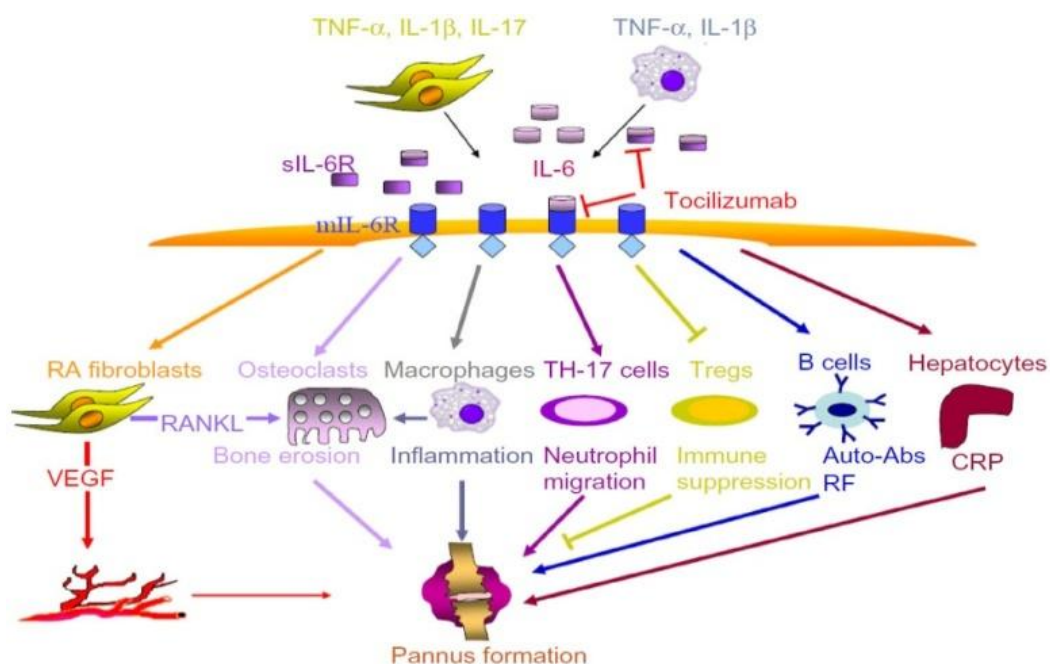


Figura 19a. Meccanismo d'azione Tocilizumab

Il Tocilizumab può essere somministrato per via endovenosa o per via sottocutanea.

Proprietà farmacocinetiche - Uso endovenoso: La farmacocinetica di tocilizumab è stata determinata effettuando un'analisi di farmacocinetica di popolazione su un database composto da 3.552 pazienti affetti da AR, trattati con un'infusione da un'ora di 4 o 8 mg/kg di tocilizumab ogni 4 settimane per 24 settimane.

I seguenti parametri (valori medi previsti \pm DS) sono stati stimati per una dose di 8 mg/kg di tocilizumab somministrata ogni 4 settimane: stato stazionario dell'area sotto la curva (AUC) = 38000 ± 13000 h· μ g/ml, concentrazione minima (Cmin) = $15,9 \pm 13,1$ μ g/ml e concentrazione massima (Cmax) = $182 \pm 50,4$ μ g/ml; i tassi di accumulo relativi ad AUC e Cmax sono stati minimi, rispettivamente di 1,32 e 1,09.

Distribuzione. Nei pazienti con AR il volume centrale di distribuzione era 3,72 l, il volume periferico di distribuzione era 3,35 l, con un risultante volume di distribuzione allo stato stazionario di 7,07 l.

Eliminazione. In seguito a somministrazione endovenosa, tocilizumab viene eliminato dalla circolazione in due fasi. La clearance totale di tocilizumab è risultata dipendente dalla

concentrazione e costituita dalla somma della clearance lineare e della clearance non lineare. La clearance lineare è risultata pari a 9,5 ml/h. La clearance non lineare dipendente dalla concentrazione riveste un ruolo di primo piano a basse concentrazioni di tocilizumab. Una volta che la via della clearance non lineare è satura, a concentrazioni più alte di tocilizumab, la clearance è determinata principalmente dalla clearance lineare. Il $t_{1/2}$ di tocilizumab è risultato dipendente dalla concentrazione. Allo stato stazionario, dopo la somministrazione di una dose di 8 mg/kg ogni 4 settimane, il $t_{1/2}$ effettivo si è ridotto di pari passo con le concentrazioni, e con un intervallo di somministrazione compreso tra i 18 e i 6 giorni.

Uso sottocutaneo: La farmacocinetica di tocilizumab è stata determinata effettuando un'analisi di farmacocinetica di popolazione su un database composto da 3.552 pazienti affetti da AR, trattati con 162 mg s.c. ogni settimana, 162 mg s.c. ogni due settimane.

I parametri farmacocinetici di tocilizumab non cambiano col tempo. Per quanto riguarda la dose di 162 mg somministrata ogni settimana, i valori medi previsti (\pm DS) allo stato stazionario dell'AUC_{1 sett}, C_{min} e C_{max} di tocilizumab sono stati rispettivamente $7.970 \pm 3.432 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, $43,0 \pm 19,8 \mu\text{g}/\text{ml}$ e $49,8 \pm 21,0 \mu\text{g}/\text{ml}$. I tassi di accumulo relativi ad AUC, C_{min}, e C_{max} sono stati rispettivamente di 6,32, 6,30 e 5,27. Lo stato stazionario è stato raggiunto dopo 12 settimane per AUC, C_{min} e C_{max}.

Assorbimento. In seguito a somministrazione sottocutanea in pazienti affetti da AR, il tempo di raggiungimento del picco di concentrazione serica del tocilizumab è stato pari a 2,8 giorni. La biodisponibilità della formulazione s.c. è stata del 79%.

Eliminazione. Per quanto riguarda la somministrazione sottocutanea, allo stato stazionario il $t_{1/2}$ apparente dipendente dalla concentrazione è pari a fino 12 giorni per la dose da 162 mg ogni settimana e 5 giorni per la dose da 162 mg a settimane alterne nei pazienti affetti da AR (*RoActemra, INN-tocilizumab - Riassunto delle caratteristiche del prodotto*).

2.10 Ustekinumab (Stelara[®])

Ustekinumab è un anticorpo monoclonale IgG1 κ interamente umano, che lega con specificità la proteina p40, subunità condivisa delle interleuchine (IL)-12 e IL-23, citochine ed è prodotto in una linea cellulare di mieloma murino, usando la tecnologia di DNA ricombinante (**Fig. 20**).

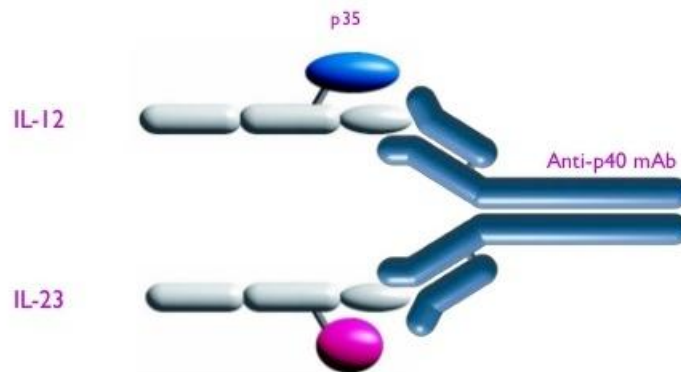
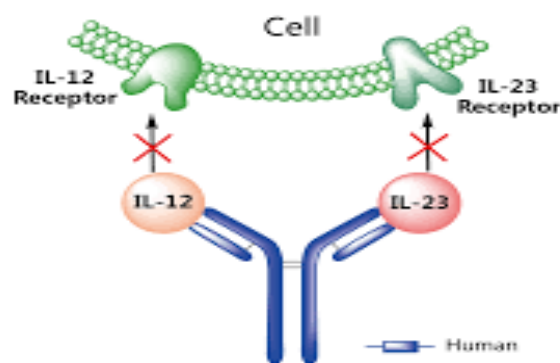


Figura 20. Ustekinumab

Ustekinumab inibisce l'attività biologica di IL-12 e di IL-23, impedendo il legame di p40 con la proteina recettoriale IL-12R β 1 espressa sulla superficie delle cellule immunitarie (**Fig. 21**). Ustekinumab non può legarsi a IL-12 o a IL-23 che sono già legate ai recettori IL-12R β 1 presenti sulla superficie cellulare. Quindi, è improbabile che ustekinumab contribuisca alla citotossicità complemento-mediata o anticorpomediata delle cellule con i recettori di IL-12 e/o IL-23. IL-12 e IL-23 sono citochine eterodimeri secrete da cellule attivate presentanti l'antigene, come macrofagi e cellule dendritiche ed entrambe le citochine partecipano all'attività immunitaria; IL-12 stimola le cellule natural killer (NK) e conduce la differenziazione delle cellule T CD4⁺ verso il fenotipo T helper 1 (Th1), IL-23 induce il pathway del T helper 17 (Th17). Tuttavia, la regolazione anomala di IL-12 e IL-23 è stata associata a patologie immuno-mediate, come la psoriasi e l'artrite psoriasica. Attraverso il legame alla subunità p40 condivisa di IL-12 e IL-23, ustekinumab può esercitare i suoi effetti clinici sia nella psoriasi che nella artrite psoriasica interrompendo i pathway citochinici di Th1 e Th17, che sono cruciali per la patologia di queste malattie.



(Figura 21) Meccanismo d'azione Ustekinumab

Ustekinumab viene somministrato per via sottocutanea. Negli adulti la dose più comune è di 45 mg. La prima iniezione viene seguita da un'altra quattro settimane dopo, e poi un'iniezione ogni tre mesi (12 settimane). In assenza di risposta dopo sette mesi (28 settimane) il medico deve valutare l'eventualità di sospendere il trattamento. I pazienti con peso superiore a 100 kg devono assumere Stelara a dosi da 90 mg per l'artrite psoriasica (*Stelara, INN-ustekinumab - Riassunto delle caratteristiche del prodotto*).

Proprietà farmacocinetiche. Assorbimento - Nei soggetti sani il tempo mediano per raggiungere la concentrazione sierica massima (t_{max}) è stato 8,5 giorni dopo una singola somministrazione per via sottocutanea di 90 mg. I valori mediani del t_{max} di ustekinumab dopo un'unica somministrazione per via sottocutanea di 45 mg o 90 mg nei pazienti, affetti da psoriasi, sono paragonabili a quelli osservati nei soggetti sani. La biodisponibilità assoluta di ustekinumab nei pazienti con psoriasi dopo un'unica somministrazione per via sottocutanea è stata stimata pari a 57,2%.

Distribuzione - Il volume mediano di distribuzione durante la fase terminale in seguito ad un'unica somministrazione per via endovenosa in pazienti, affetti da psoriasi, era compreso fra 57 e 83 ml/kg. Biotrasformazione - Non è noto il processo metabolico esatto di ustekinumab.

Eliminazione - La clearance sistemica mediana in pazienti con psoriasi dopo un'unica somministrazione per via endovenosa era compresa fra 1,99 e 2,34 ml/die/kg. L'emivita mediana

(t_{1/2}) di ustekinumab è stata approssimativamente 3 settimane nei pazienti con psoriasi e/o artrite psoriasica, rimanendo compresa fra 15 e 32 giorni in tutti gli studi sulla psoriasi e sull'artrite psoriasica. In un'analisi sul profilo farmacocinetico di popolazione in pazienti con psoriasi, la clearance apparente (CL/F) e il volume di distribuzione apparente (V/F) sono stati rispettivamente 0,465 l/die e 15,7 l (*Stelara, INN-ustekinumab - Riassunto delle caratteristiche del prodotto*).

Materiali e Metodi

Il reclutamento dei pazienti è stato effettuato presso un centro HUB delle Rete Reumatologica Pugliese della provincia di Taranto dal 1° Gennaio 2001 al 31 Maggio 2016.

1. Analisi di sicurezza

L'analisi effettuata in questo studio è stata quella di valutare il profilo di sicurezza dei farmaci biotecnologici e pertanto i pazienti sono stati suddivisi in base agli effetti collaterali causati dai vari farmaci biologici.

2. Analisi statistica

Quale surrogato di efficacia dei farmaci biotecnologici è stata utilizzata la persistenza in terapia, valutata statisticamente attraverso le curve di Kaplan Meier (KM) ed i pazienti sono poi stati suddivisi per patologia: pazienti affetti da artrite reumatoide e pazienti affetti da Spondiloartriti.

Per la costruzione delle curve di KM, nel caso dei pazienti affetti da artrite reumatoide, sono stati arruolati 194 pazienti ed esclusi 24 pazienti non valutabili.

Per quanto riguarda i pazienti affetti da spondiloartriti, sono stati arruolati 336 pazienti ed esclusi 11 pazienti non valutabili statisticamente.

I farmaci analizzati e prescritti per l'Artrite Reumatoide sono stati Infliximab, Etanercept, Adalimumab, Certolizumab, Golimumab, Rituximab, Tocilizumab, Abatacept; quelli somministrati ai pazienti con spondiloartriti sono stati Infliximab, Etanercept, Adalimumab, Certolizumab, Golimumab, Ustekinumab.

Risultati

L'analisi dei dati raccolti sulla efficacia e sicurezza dei farmaci "biotecnologici" nelle principali poliartriti infiammatorie croniche ha messo in evidenza alcuni punti degni di interesse e che meritano di essere commentati.

Da questa osservazione su un campione eterogeneo di pazienti della "*real-life*" clinica, emergono dati significativi su alcuni aspetti che possono essere utili nella pratica clinica quotidiana.

Se si escludono i casi di perdita al follow-up per motivi disparati e di vari motivi non riguardanti la sicurezza dei farmaci, la maggior parte dei casi di sospensione di un farmaco "biologico" è causata da inefficacia primaria e inefficacia secondaria, che hanno determinato il passaggio ad altro tipo di farmaco "biotecnologico", e da eventi avversi infettivi e reazioni allergiche (locali o infusionali), che invece impongono una sospensione definitiva o almeno abbastanza prolungata con eventuale successivo inizio di un farmaco differente.

1. Analisi di sicurezza

1.1 Inefficacia primaria.

Abbiamo considerato come sospensione per inefficacia primaria tutti i casi in cui l'interruzione della terapia sia avvenuta entro i primi sei mesi dall'inizio del farmaco.

Come già accennato, non vi sono al momento linee guida che indichino al clinico quale sia il farmaco da usare in prima linea nel trattamento delle poliartriti.

La scelta quindi avviene seguendo l'esperienza clinica maturata negli oltre dieci anni d'utilizzo di queste terapie, tenendo anche presente alcuni indizi che possono aiutare nell'individuazione della terapia presumibilmente più efficace e sicura in quel dato paziente: la presenza di biomarcatori, presentazione clinica ed età di malattia, comorbidità.

Nella nostra osservazione abbiamo registrato inefficacia primaria in 15/210 pazienti con AR (7,14%) e 66/336 pazienti con SpA (19,64%); nei pazienti con artrite reumatoide la maggiore incidenza di sospensione per inefficacia primaria si è notata con etanercept (6 pz, 11,54%) ed adalimumab (5 pz, 17,85%), un solo caso con golimumab, abatacept, certolizumab e tocilizumab.

Nelle spondiloartriti invece l'incidenza di inefficacia primaria è appannaggio di tutti i farmaci in maniera significativa: 34,28% con golimumab, 31% con certolizumab, 29,4% con ustekinumab, 19,54% con adalimumab, 16,67% con infliximab, 13,19% con etanercept (**Tabella 3**).

Per spiegarci la significativa differenza di inefficacia primaria riscontrata tra AR e spondiloartriti, possiamo in primo luogo pensare al vasto spettro di manifestazioni cliniche che caratterizzano le spondiloartriti rispetto all'AR e che le prime possano rispondere in maniera diversa a seconda del farmaco usato; questo dato conferma ancora una volta che le SpA sono caratterizzate da una variabile ed incostante risposta terapeutica, anche per quanto riguarda i farmaci "biologici".

1.2. Inefficacia secondaria.

Una delle caratteristiche di tutte le molecole terapeutiche di tipo proteico è quella di determinare nell'ospite una possibile risposta immune, con formazione di anticorpi diretti contro il farmaco.

I "biologici" usati per il trattamento delle patologie infiammatorie articolari croniche non fanno eccezione a questa regola e questo fenomeno spiega sia la perdita di risposta clinica in tempi variabili, attraverso la formazione di anticorpi neutralizzanti il farmaco, sia la possibile comparsa di eventi avversi, che avviene per la modifica della molecola del farmaco, che pertanto può non presentare i prevedibili eventi avversi riscontrati negli studi registrativi.

Abbiamo considerato come inefficacia secondaria tutte quelle sospensioni avvenute dopo sei mesi di terapia. Nella nostra casistica abbiamo osservato inefficacia secondaria in 40/210 pazienti con AR (19%) e 43/336 pazienti con SpA (12,8%); se a prima vista questa differenza non significativa ci porterebbe a considerare valido il concetto che il tipo di patologia potrebbe non incidere sulla formazione di anticorpi antifarmaco, in realtà il dettaglio dei casi osservati con i vari farmaci nei

due gruppi di pazienti, ci suggerisce che vi sia una differenza significativa tra i farmaci che possono indurre immunogenicità, anche riguardo la patologia di base che viene trattata. (**Tabella 3**)

POLIARTRITI (AR 210; PsA 336)			
		inefficacia primaria	inefficacia secondaria
infiximab	AR (22)	0	7 (31,82%)
	SpA (24)	4 (16,67%)	3 (12,5%)
etanercept	AR (52)	6 (11,54%)	20 (38,46%)
	SpA (144)	19 (13,19%)	17 (11,80%)
adalimumab	AR (28)	5 (17,85%)	7 (25%)
	SpA (87)	17 (19,54%)	12 (13,79%)
certolizumab	AR (21)	1	2
	SpA (29)	9 (31%)	1
golimumab	AR (4)	1	1
	SpA (35)	12 (34,28%)	9 (25,71%)
ustekinumab	Spa (17)	5 (29,40%)	1
tocilizumab	AR (44)	1	1
rituximab	AR (24)	0	0
abatacept	AR (20)	1	2 (10%)

Tabella 3.

I dati riportati confermano le supposizioni di base e le evidenze scientifiche, secondo le quali la formazione di autoanticorpi anti-farmaco sia più frequente nei farmaci anti-TNF α che nei farmaci che agiscono con altro meccanismo d'azione, con l'eccezione di certolizumab che, essendo un anti-TNF α caratterizzato da una micromolecola pegilata, avrebbe una decisamente minore tendenza alla immunogenicità, dato che è stato confermato anche nei pazienti di questa casistica.

1.3. Infezioni.

Il rischio infettivo rappresenta uno dei punti-chiave nella safety delle terapie immunomodulanti, poiché questi farmaci, così come i DMARDs classici, potrebbero aumentare la possibilità di insorgenza di eventi infettivi batterici, oltre che virali.

Molte metanalisi hanno provato a chiarire se anche i farmaci "biologici" siano gravati da un simile aumento del rischio: i risultati che sembrano emergere dalla letteratura scientifica orientano sostanzialmente verso un non aumento del rischio infettivo della sola terapia con "biologico"; un incremento del rischio invece correlerebbe con il concomitante uso prolungato di steroidi, soprattutto in pazienti con avanzata età di malattia, in pazienti con comorbidità ad aumentato rischio infettivo (ad esempio diabete mellito) ed in politerapia. A supporto di queste osservazioni c'è il dato, proveniente dai registri europei e nordamericani, che la maggior incidenza di eventi infettivi si verifica durante il primo anno di terapia.

Due fattori sarebbero responsabili di questo fenomeno: il primo consisterebbe in una certa selezione dei pazienti a rischio di sviluppare eventi infettivi (la cosiddetta "soppressione di suscettibilità") che pertanto presenterebbero infezioni in maggior percentuale durante i primi mesi di terapia (*Galloway et al., 2011*); un secondo fattore è legato all'uso dello steroide, che generalmente viene sospeso dopo alcuni mesi di terapia, con il miglioramento dei sintomi, per cui sarebbe proprio il primo periodo di concomitante uso di steroide e "biologico" il responsabile dell'aumento del rischio infettivo (*Askling et al., 2008*).

Nella nostra casistica si osservano pochi casi di infezioni batteriche o di herpes zooster, che sembra rappresentare l'infezione virale di maggiore incidenza in letteratura (**Tabella 4**).

POLIARTRITI (AR 210; PsA 336)			
		infezioni batteriche-virali	infezioni da herpes zooster
infiximab	AR (22)	0	0
	SpA (24)	2 (2,83%)	0
etanercept	AR (52)	1 (1,92%)	1 (1,92%)
	SpA (144)	5 (3,47%)	1 (0,69%)
adalimumab	AR (28)	3 (10,71%)	0
	SpA (87)	3 (3,86%)	1 (1,15%)
certolizumab	AR (21)	1 (4,76%)	1 (4,76%)
	SpA (29)	0	0
golimumab	AR (4)	0	0
	SpA (35)	0	0
ustekinumab	Spa (17)	0	0
tocilizumab	AR (44)	1 (2,27%)	1 (2,27%)
rituximab	AR (24)	1 (4,2)	0
abatacept	AR (20)	1 (0,5%)	2 (10%)

Tabella 4.

Per quanto riguarda il momento di insorgenza degli eventi infettivi batterici o virali, nella nostra casistica non sembra essere confermato il dato dei registri, secondo il quale il maggior numero di eventi insorgerebbe entro il primo anno di terapia.

Nei pazienti con AR, che sono maggiormente esposti al rischio infettivo per il largo uso in cronico di steroide e per la tendenza della malattia stessa ad aumentare il rischio infettivo nei pazienti affetti, sono stati osservati 13 eventi: 4 entro i primi sei mesi, 9 dal secondo anno di terapia in poi.

Nei pazienti con SpA abbiamo registrato sempre 13 eventi: 4 entro i primi sei mesi, 1 entro il secondo anno, 8 dopo il secondo anno di terapia.

La tipologia degli eventi infettivi è stata la seguente:

- nei pazienti con AR abbiamo registrato 2 episodi di broncopolmonite (adalimumab), 2 infezioni delle vie urinarie (abatacept e rituximab), 2 ascessi dentari (certolizumab e tocilizumab), 1 pleuropericardite (adalimumab), 1 infezione da Citomegalovirus (etanercept), 4 herpes zooster (1 adalimumab, tocilizumab, certolizumab ed etanercept) ;
- nei pazienti con SpA 3 infezioni cutanee (2 adalimumab, 1 golimumab), 3 broncopolmoniti (2 etanercept e 1 adalimumab), 2 infezioni delle vie urinarie (etanercept), 2 herpes zooster (etanercept e adalimumab), 1 infezione da mycobacterium marinii (infliximab) e 1 infezione da papillomavirus (etanercept).

1.4. Reazioni allergiche.

Le reazioni nel sito di somministrazione sottocutanea del farmaco o le reazioni allergiche infusionali di farmaco endovena sono frequenti eventi attesi per questo tipo di terapia; in molti casi, soprattutto per quanto riguarda le reazioni locali alla somministrazione, questi eventi avversi non richiedono la sospensione del farmaco.

Nella nostra osservazione abbiamo rilevato solo gli eventi che hanno imposto la sospensione definitiva del farmaco, su decisione del clinico a causa dell'entità del sintomo oppure su richiesta del paziente.

Abbiamo osservato 4 reazioni infusionali in pazienti con AR (3 con infliximab; 13,64% e 1 con tocilizumab; 2,27%) e nessuna in pazienti con SpA; le sospensioni per comparsa di reazioni nel sito di iniezione sottocutanea sono state riscontrate solo in pazienti con SpA (14 con etanercept; 9,72% e 3 con adalimumab; 3,45%).

2. Analisi Statistica

2.1 Efficacia clinica.

Come ulteriore osservazione sull'uso dei farmaci biotecnologici nella pratica clinica, si è voluto studiarne l'efficacia, usando la sopravvivenza in terapia come outcome surrogato, nell'assunto che il paziente al quale viene confermata la terapia nel tempo non abbia riportato effetti indesiderati e abbia presentato anche una significativa e soddisfacente risposta terapeutica, valutata con i validati indici clinimetrici (cDAI e DAS28 nell'AR e DAPSA e BASDAI nelle SpA).

Come per gli eventi avversi, abbiamo separato le due categorie di patologie infiammatorie, anche perchè vi sono alcuni farmaci di uso specifico e non comune tra AR e SpA.

Nei pazienti affetti da AR, per rendere più valida l'osservazione abbiamo considerato i dati del grafico a 2, 4 e 6 anni, poichè dopo tale periodo i farmaci immessi per ultimi in commercio non potevano aver raggiunto una numerica di pazienti statisticamente valida (**Grafico 1**).

A due anni abbiamo osservato una diversa risposta tra i farmaci prescritti; la sopravvivenza in terapia che va dal 75% per etanercept, 63% rituximab e 60% per adalimumab, i quali nella nostra popolazione di studio appaiono i più efficaci. Invece golimumab, abatacept ed infliximab hanno presentato una *performance* terapeutica inferiore ai precedenti: abatacept ha mantenuto una sopravvivenza in terapia del 50%, per poi presentare una rapida diminuzione nella continuazione della terapia; infliximab invece ha presentato una costante e graduale diminuzione dei pazienti in terapia, pari al 42% a due anni e al 25% a 4 anni; golimumab invece non è stato valutato statisticamente per la presenza di solo 4 pazienti.

All'osservazione a 5 anni, tocilizumab sembra presentare un più alto tasso di sopravvivenza in terapia, statisticamente significativo rispetto agli altri farmaci, con il 57% di possibilità di proseguire la terapia; rituximab, adalimumab, etanercept e certolizumab invece raggiungono percentuali intorno al 35% (**Tabelle 5**).

Sopravvivenza a 2 anni:

Etanercept	75%
Certolizumab	74%
Rituximab	63%
Adalimumab	60%
Tocilizumab	59%
Abatacept	50%
Infliximab	42%
Golimumab	Non valutabile statisticamente per la presenza di solo 4 pazienti

Sopravvivenza a 4 anni:

Tocilizumab	57%
Certolizumab	53%
Etanercept	50%
Adalimumab	48%
Rituximab	44%
Infliximab	25%
Abatacept	Non valutabile perché i pazienti terminano terapia prima dei quattro anni

Sopravvivenza a 5 anni:

Tocilizumab	57%
Etanercept	38%
Rituximab	36%
Certolizumab	34%
Adalimumab	33%
Infliximab	Non valutabile statisticamente per la presenza di pochi pazienti

Tabelle 5.

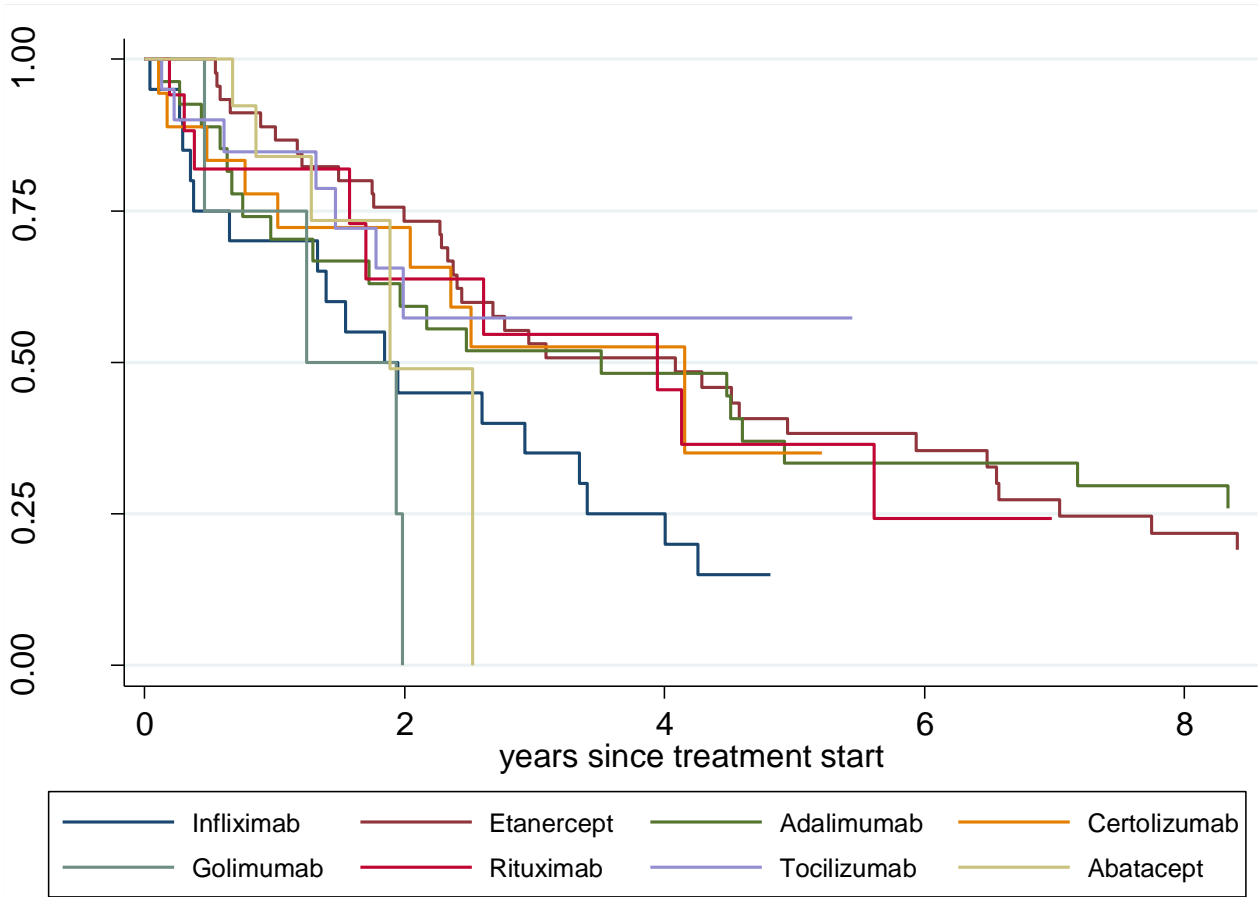


Grafico 1. Curve di Kaplan Meier per i pazienti affetti da artrite reumatoide.

Nei pazienti affetti da SpA invece, sempre per poter rendere statisticamente leggibili i dati dei pazienti sottoposti alle terapie che sono state immesse per ultime in commercio, abbiamo considerato i dati del grafico a 2 anni, poichè dopo tale periodo i farmaci immessi per ultimi in commercio non potevano aver raggiunto una numerica di pazienti statisticamente valida (**Grafico 2**). I risultati osservati orientano verso una sostanziale omogeneità di *performance* terapeutica tra i più "vecchi" anti-TNF α (50-56% di sopravvivenza in terapia per etanercept, adalimumab e infliximab); certolizumab raggiunge a due anni il 35% di sopravvivenza, mentre golimumab mostra *performance* inferiori (31% circa) (**Tabelle 6**).

La sopravvivenza a 4 anni risulta 44% per etanercept, 38% per adalimumab, 34% per infliximab; mentre golimumab raggiunge solo il 13%. Il certolizumab non è valutabile statisticamente perché il farmaco è in commercio da meno di 4 anni per l'Artrite Psoriasica.

Sopravvivenza a 2 anni:

Adalimumab	56%
Infliximab	53%
Etanercept	50%
Certolizumab	35%
Golimumab	31%
Ustekinumab	Non valutabile statisticamente perché farmaco in commercio da meno di 2 anni

Sopravvivenza a 4 anni:

Etanercept	44%
Adalimumab	38%
Infliximab	34%
Golimumab	13%
Certolizumab	Non valutabile statisticamente perché farmaco in commercio da meno di 2 anni

Tabelle 6

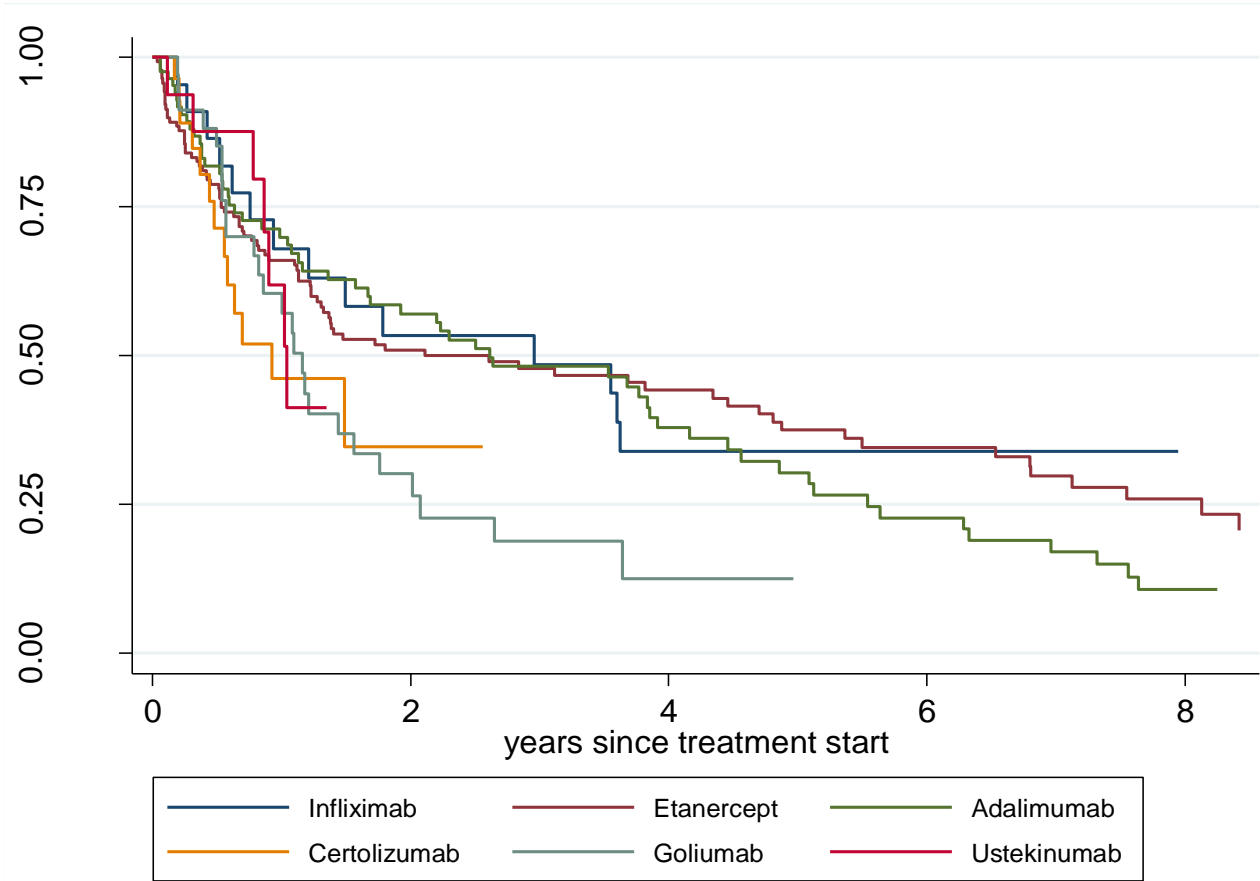


Grafico 2. Curve di Kaplan Meier per i pazienti affetti da Spondiloartriti.

Un confronto invece tra i grafici di sopravvivenza nelle due forme cliniche ci permette di notare che nei pazienti con AR si assiste ad una più alta persistenza in terapia a due anni (75-60% vs 55-50%) rispetto ai pazienti con SpA; a quattro anni, almeno per quanto riguarda i farmaci di prima immissione in commercio, la sopravvivenza passa al 50% per l'AR contro il 35% delle SpA.

Questa differenza in una analisi di massima sull'efficacia differente che si osserva nelle due forme cliniche, supporta la nostra decisione di dividere l'AR dalle SpA che, pertanto, ancora una volta devono essere nettamente separate sia dal punto di vista etiopatogenetico che di sensibilità alla terapia: la prima risponde meglio ai farmaci "biologici" probabilmente perchè i bersagli biologici individuati sono più definiti (IL-6, TNF α , linfociti B che producono autoanticorpi); nelle spondiloartriti i *targets* sono forse meno conosciuti, essendo stata più recentemente individuata la via etiopatogenetica comune dell'asse IL-23/IL17; questo si ripercuoterebbe sulla sensibilità alla terapia "classica" con gli antiTNF α , che, dai dati di letteratura, sembra essere efficace solo nel 60% dei pazienti.

Conclusioni.

I progressi della ricerca scientifica in campo etiopatogenetico nelle malattie infiammatorie articolari croniche hanno permesso lo sviluppo di nuovi farmaci, decisamente più efficaci e sicuri rispetto a quelli usati nel recente passato.

Gli indubbi vantaggi sul piano clinico che queste terapie hanno apportato non si sono spinti però fino alla completa risoluzione delle problematiche cliniche, poiché non tutti i pazienti sembrano rispondere ai farmaci del nostro armamentario terapeutico; questo giustifica gli sforzi della ricerca per sintetizzare nuovi farmaci, indirizzati verso i *targets* terapeutici che via via si vanno individuando.

Dall'analisi dei dati ottenuti dalla popolazione che abbiamo osservato, si possono riscontrare alcune differenze rispetto ai dati che la letteratura ha finora evidenziato; il differente comportamento nella *real-life* di farmaci che negli studi registrativi possono aver presentato altri risultati clinici può essere spiegato fondamentalmente dalla diversa tipologia dei pazienti arruolati negli studi rispetto ai pazienti ambulatoriali che afferiscono ai centri reumatologici, spesso affetti da numerose comorbidità e relativa politerapia.

In ogni caso la differente risposta clinica che ogni paziente ha presentato a seconda del farmaco prescritto ed il frequente cambio di farmaco nello stesso paziente dimostra che, almeno al momento, non si possono prevedere né la risposta terapeutica individuale, né la comparsa di eventi avversi in questa tipologia di pazienti.

Un bisogno ancora insoddisfatto nei prescrittori di questi farmaci per i pazienti affetti da AR e SpA è quello della mancanza di criteri-guida nella prescrizione nei pazienti che non presentino particolari *biomarkers* di malattia (es. autoanticorpi nell'AR) e soprattutto la mancanza di subset di malattia che meglio possano rispondere ad un dato farmaco.

Una importante osservazione sulla sicurezza dei farmaci può essere rappresentata dall'assenza di eventi riconducibili a riacutizzazione, nuova comparsa di TBC ed episodi infettivi di epatite da

virus B. Sin dall'attivazione di questo Centro infatti sono state osservate le norme protocollari internazionali di screening nel reclutamento dei pazienti da sottoporre a terapia con farmaci "biologici"; i pazienti con positività alla intradermoreazione di Mantoux sono stati sottoposti a profilassi antiTBC e successivo inizio della terapia, mentre i portatori occulti di virus B sono stati attentamente seguiti con un più stretto monitoraggio epatico.

In conclusione, questa analisi potrà inoltre essere utile per una valutazione economica di ogni terapia indicata per i pazienti affetti da queste patologie, prendendo in considerazione che il costo del farmaco deve essere rapportato alla sua efficacia/sicurezza e non solo prettamente all'aspetto economico, quest'ultimo fondamentale ma non necessario.

Perciò, il clinico deve analizzare vari fattori, a seconda delle caratteristiche del paziente, per indicare la terapia più adatta.

Bibliografia

Adalimumab (Humira®) - EMEA Scientific Discussion. 2004. Disponibile online da: <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/humira/400803en6.pdf>.

Ariza-Ariza R, Navarro-Sarabia F, Hernández-Cruz B, et al. Dose escalation of the anti-TNF-alpha agents in patients with rheumatoid arthritis. A systematic review. *Rheumatology*. 46 (3):529-32 (2007).

Askling J and Dixon W. The safety of anti-tumour necrosis factor therapy in rheumatoid arthritis. *Current Opinion in Rheumatology*. 20:138– 144 (2008).

Associazione Trentina Malati Reumatici (ATMAR)- Spondilite Anchilosante, Artrite Psoriasica e altre Spondiloartriti: domande e risposte (2015).

Atzeni F, Sarzi-Puttini P. La monoterapia e le terapie di combinazione nell'artrite reumatoide: stato dell'arte. *Therapy Perspectives*. 12, n.13 (2009).

Barret EM, Scott DG, Wiles NJ et al. The impact of rheumatoid arthritis on employment status in the early years of disease: a UK community-based study. *Rheumatology (Oxford)*. 39:1403-9 (2000).

Bartolini F, Bizzoca G, Ambrogi N. Farmaci biologici Anti-TNFα nel trattamento delle Artriti: analisi e monitoraggio delle prescrizioni nella ex-ASL 4 di Terni. *Bollettino della Società Italiana di Farmacia Ospedaliera*. 60 (2): 59-63 (2014).

Boers M. Understanding the window of opportunity concept in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 48(7):1771-4 (2003).

Choy E, Understanding the dynamics: pathways involved in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 51: 3-11 (2012).

Cimzia, INN-certolizumab pegol - Riassunto delle Caratteristiche del prodotto. Europa.eu

De Maddi GM. Artrite reumatoide nell'adulto: la prima terapia biologica. *Bollettino della Società Italiana di Farmacia Ospedaliera*. 59 (3): 129-131 (2013).

Enbrel, INN-etanercept - Riassunto delle Caratteristiche del prodotto . Europa.eu

Etanercept (Enbrel®) - EMEA Scientific Discussion. 2004. Disponibile online da: <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Enbrel/014600en6.pdf>.

Fantini L, zavalloni D, Ambrosini Spinella F et al. Valutazione dell'aderenza alla terapia, dell'appropriatezza prescrittiva e dell'efficacia dello switch terapeutico dei farmaci biologici nel trattamento di malattie reumatiche degenerative e Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali (MICI). *Bollettino della Società Italiana di Farmacia Ospedaliera*. 61 (5): 189-202 (2015).

Finckh A, Simard JF, Gabay C, et al. Evidence for differential acquired drug resistance to anti-tumour necrosis factor agents in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 65(6):746-52 (2006).

Galloway J, Hyrich K, Mercer L et al. Anti-TNF therapy is associated with an increased risk of serious infections in patients with rheumatoid arthritis especially in the first 6 months of treatment:

updated results from the British Society for Rheumatology Biologics Register with special emphasis on risks in the elderly. *Rheumatology*. 50:124–131. (2011).

Grell M, Douni E, Wajant H, Löhden M, Clauss M, Maxeiner B, Georgopoulos S, Lesslauer W, Kollias G, Pfizenmaier K, Scheurich P. The transmembrane form of tumor necrosis factor is the prime activating ligand of the 80 kDa tumor necrosis factor receptor. *Cell*. 83, 793-802, (1995).

Gualano MR, Cadeddu C, Nicolotti N, et al. Panoramica sui farmaci biologici disponibili per il trattamento dell'artrite reumatoide. *JIPH*. 7(2) (2010).

Humira, INN-adalimumab- Riassunto delle Caratteristiche del prodotto. Europa.eu

Huscher D, Mittendorf T, von Hinuber U, et al. Evolution of cost structures in rheumatoid arthritis over the past decade. *Ann Rheum Dis*. 74:738–745. (2015).

Jha A, Upton A, Dunlop WC et al. The Budget Impact of Biosimilar Infliximab (Remsima®) for the Treatment of Autoimmune Diseases in Five European Countries. *Adv Ther*. 32(8):742-56. (2015).

Kremer JM, Genant HK, Moreland LW et al. Effects of abatacept in patients with methotrexate-resistant active rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 144(12):865-76. (2006).

Ksontini R, MacKay SL, Moldawer LL. Revisiting the role of tumor necrosis factor alpha and the response to surgical injury and inflammation. *Arch Surg*. 133, 558-567, (1998).

Linee guida per la diagnosi precoce e la terapia dell'Artrite Reumatoide, a cura del Comitato Esecutivo SIR per lo Sviluppo delle Linee Guida. 2004. Società Italiana di Reumatologia (SIR). Disponibile online da: http://www.reumatologia.it/obj/File/LG_AR_2004_v02.pdf.

Mancarella L, Bobbio-Pallavicini F, Ceccarelli F, et al. Good clinical response, remission, and predictors of remission in rheumatoid arthritis patients treated with tumor necrosis factor-alpha blockers: the GISEA study. *J Rheumatol*. 34(8):1670-3 (2007).

Mewar D, Wilson AG. Treatment of rheumatoid arthritis with tumour necrosis factor inhibitors. *Br J Pharmacol* 162, 785-791, (2011).

Orencia, INN-abatacept - Riassunto delle Caratteristiche del prodotto. Europa.eu

Park W, Hrycaj P, Jeka S, et al. A randomised, double-blind, multicentre, parallel-group, prospective study comparing the pharmacokinetics, safety, and efficacy of CT-P13 and innovator infliximab in patients with ankylosing spondylitis: the PLANETAS study. *Ann Rheum Dis*. 72:1605–1612. (2013).

Rituximab - Riassunto delle caratteristiche del prodotto - Europa.eu

RoActemra, INN-tocilizumab - Riassunto delle caratteristiche del prodotto. Europa.eu

Shanahan JC, Moreland LW, Carter RH. Upcoming biologic agents for the treatment of rheumatic diseases. *Curr Opin Rheumatol*. 15(3):226-36 (2003).

Simponi, INN-golimumab - Riassunto delle Caratteristiche del prodotto. Europa.eu

Stelara, INN-ustekinumab - Riassunto delle caratteristiche del prodotto. Europa.eu

Taylor PC. Pharmacology of TNF blockade in rheumatoid arthritis and other chronic inflammatory diseases. *Curr Opin Pharmacol*. 10, 308-315 (2010).

Thalayasingam N, Isaacs JD. Anti-TNF therapy. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 25, 549-567 (2011).

Tracey D, Klareskog L, Sasso EH, et al. Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: a comprehensive review. *Pharmacol Ther*. 117, 244-279, (2008).

Woof JM, Burton DR. Human antibody-Fc receptor interactions illuminated by crystal structures. *Nat Rev Immunol* 4, 89-99, (2004).

Yoo DH, Hrycaj P, Miranda P, et al. A randomised, double-blind, parallel-group study to demonstrate equivalence in efficacy and safety of CT-P13 compared with innovator infliximab when coadministered with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: the PLANETRA study. *Ann Rheum Dis*. 72:1613–1620 (2013).